



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji

Worykonazol – profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego

Nr: AOTMiT-BOR-434-17/2015

Data ukończenia: listopad 2015

Wykaz wybranych skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AMF	Amfoterycyna B
AML	(ang. acute myelogenous leukemia) ostra białaczka mieloblastyczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IFI	ang. Invasive fungal infection, inwazyjna infekcja grzybicza, inwazyjne zakażenie grzybicze
ITR	itakonazol
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
MDS	(ang. Myelodysplastic syndrome) zespoły mielodysplastyczne (mielodysplazja szpiku)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PLC	placebo
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
VOR	(ang. voriconazole) worykonazol

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	3
1. Informacje o wniosku	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	5
3. Problem decyzyjny	5
3.1. Technologia wnioskowana	6
3.1.1. Informacje podstawowe	6
3.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	7
3.2. Problem zdrowotny.....	11
3.3. Technologie alternatywne	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
4. Analiza kliniczna	22
4.1. Metodologia analizy klinicznej.....	22
4.2. Analiza skuteczności	23
4.4. Ograniczenia	30
5. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	30
6. Analiza ekonomiczna	32
7. Analiza wpływu na budżet	32
8. Kluczowe informacje i wnioski	33
9. Źródła.....	35
10. Załączniki.....	38

1. Informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

2015-11-18
PLA.4600.442.2015.1.DJ

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Worykonazol – profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności

Typ zlecenia: Zlecenie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Nazwa substancji	Nazwa handlowa leku, postać i dawka leku	zawartość opakowania	Kod EAN
Voriconazolum	Voriconazol Polpharma, tabl. powł., 200 mg	20 szt.	5909991063177
Voriconazolum	Voriconazole Accord, tabl. powł., 50 mg	20 szt.	5909991095741
Voriconazolum	Voriconazole Accord, tabl. powł., 200 mg	20 szt.	5909991095840
Voriconazolum	Voriconazole Sandoz, tabl. powł., 200 mg	28 szt.	5909991082192

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa	Podmiot odpowiedzialny
Voriconazol Polpharma	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA, ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Voriconazole Accord	Accord Healthcare Limited, Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow, Middlesex, HA1 4HF, Wielka Brytania.
Voriconazole Sandoz	Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, 6250 Kundl, Austria

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 18.11.2015, znak PLA.4600.442.2015.1.DJ (data wpływu do AOTMiT 18.11.2015), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie objęcia refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leków zawierających substancję czynną worykonazol w następującym wskazaniu pozarejestryjnym: profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności.

Tryb zlecenia: Zlecenie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581)

Dodatkowe informacje:

Pismami z 23 i 24 listopada 2015 r. (znak: AOTMiT-BOR-434-17/KG/2015) wystąpiono także do ekspertów klinicznych, w tym konsultanta krajowego w dziedzinie immunologii z prośbą o wydanie stanowiska w przedmiotowej sprawie. Otrzymano jedną opinię ekspercką.

3. Problem decyzyjny

Zlecenie MZ dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną worykonazol w następującym wskazaniu pozarejestryjnym: profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności. Szczegółowe zestawienie produktów objętych zleceniem MZ przedstawia poniższa tabela:

Tabela 1. Produkty lecznicze objęte zleceniem MZ (PLA.4600.442.2015.1.DJ).

Nazwa substancji	Nazwa handlowa leku, postać i dawka leku	zawartość opakowania	Kod EAN
Voriconazolum	Voriconazol Polpharma, tabl. powł., 200 mg	20 szt.	5909991063177
Voriconazolum	Voriconazole Accord, tabl. powł., 50 mg	20 szt.	5909991095741
Voriconazolum	Voriconazole Accord, tabl. powł., 200 mg	20 szt.	5909991095840
Voriconazolum	Voriconazole Sandoz, tabl. powł., 200 mg	28 szt.	5909991082192

Żaden z powyższych produktów nie jest obecnie refundowany we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

UWAGI: Zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych z 2015 r. produkty Voriconazol Polpharma (tabl. 200 mg) oraz Voriconazole Sandoz (tabl. 200 mg) zarejestrowane są w:

- Leczeniu inwazyjnej aspergilozy.
- Leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. Leczeniu ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych Candida (w tym C. krusei). Leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium* spp. i *Fusarium* spp.

(Produkt Voriconazol Polpharma należy stosować przede wszystkim u pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami).

- Profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, ang. Hematopoietic Stem Cell Transplantation)

Wskazanie w zakresie profilaktyki zostało wprowadzone do ChPL w dniu 20 maja 2015 r.

Charakterystyki produktów Voriconazole Accord nie zawierają wskazania dotyczącego profilaktyki po przeszczepieniu HSCT. Przy czym, na stronie EMA odnaleziono informację, iż stanowią one produkty

generyczne względem produktu Vfend (voriconazol)¹, dla którego w 2014 roku EMA wydała pozytywną decyzję o rozszerzeniu zakresu wskazań o profilaktykę po przeszczepie komórek macierzystych².

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ³, produkty objęte zleceniem MZ refundowane są we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (termin wejście w życie decyzji refundacyjnej: 01.09.2015 (Voriconazol Polpharma), 01.11.2015 (Voriconazole Accord, Voriconazole Sandoz)).

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące ocenianej interwencji na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Voriconazol Polpharma, tabl. powł., 200 mg.

Tabela 2. Charakterystyka ocenianej interwencji – worykonazol (ChPL Voriconazole Polpharma 2015).

Kategoria	Opis
Substancja czynna	worykonazol
Kod ATC	J02AC03
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwgrzybicze działające ogólnie – pochodna triazolu
Postać farmaceutyczna	tabletki powlekane
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Worykonazol jest lekiem przeciwgrzybiczym z grupy triazoli. Podstawowy mechanizm działania worykonazolu polega na hamowaniu zależnej od cytochromu P450 demetylacji 14-alfa-lanosterolu, stanowiącej istotny etap biosyntezy ergosteroli u grzybów. Gromadzenie 14-alfa-metylosteroli jest skorelowane z postępującą utratą ergosteroli zawartych w błonie komórkowej grzybów i może odpowiadać za przeciwgrzybicze działanie worykonazolu. Wykazano, że działanie worykonazolu jest bardziej selektywne względem cytochromów P450 grzybów niż cytochromów P450 różnych ssaków.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Worykonazol, lek przeciwgrzybiczy o szerokim spektrum działania z grupy triazoli jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat w: - Leczeniu inwazyjnej aspergilozy. - Leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. Leczeniu ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych Candida (w tym C. krusei). Leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez Scedosporium spp. i Fusarium spp. - Produkt Voriconazol Polpharma należy stosować przede wszystkim u pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami. - Profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, ang. Hematopoietic Stem Cell Transplantation).
Dawkowanie	Stosowanie u dorosłych i podgrupy młodzieży (w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała \geq 50 kg; w wieku od 15 do 17 lat niezależnie od masy ciała) Terapię należy rozpocząć podaniem w określonym schemacie dawki nasycającej, podawanej doustnie, w celu osiągnięcia w pierwszym dniu leczenia stężeń leku w osoczu zbliżonych do wartości stężenia w stanie stacjonarnym. Ze względu na dużą biodostępność doustnej postaci leku (96%), możliwa jest zmiana pomiędzy dożylną, a doustną drogą podania leku, gdy jest to klinicznie wskazane. Dawka nasycająca schemat (pierwsze 24 godziny): 400 mg, co 12 godzin (pacjenci o masie ciała 40 kg i większej) lub 200 mg, co 12 godzin (pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg). Dawka podtrzymująca (po pierwszych 24 godzinach) 200 mg dwa razy na dobę (pacjenci o masie ciała 40 kg i większej) lub 100 mg dwa razy na dobę (pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg). Stosowanie profilaktyczne u dorosłych i dzieci Stosowanie profilaktyczne należy rozpocząć w dniu przeszczepienia i może trwać do 100 dni po przeszczepieniu. Czas trwania stosowania profilaktycznego powinien być możliwie najkrótszy oraz uzależniony od ryzyka rozwoju inwazyjnego zakażenia grzybiczego (IFI, ang. Invasive fungal infection),

¹ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002669/human_med_001651.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

² http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000387/WC500167427.pdf

³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66)

Kategoria	Opis
	<p>określonego przez neutropenię lub immunosupresję. Jedynie w przypadku utrzymywania się immunosupresji lub choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, ang. Graft versus host disease), stosowanie profilaktyczne można kontynuować do 180 dni po przeszczepieniu (patrz punkt 5.1).</p> <p>Dawkowanie</p> <p>Zalecany schemat dawkowania przy profilaktyce jest taki sam, jak dla leczenia w odpowiednich grupach wiekowych.</p> <p>Czas trwania profilaktyki</p> <p>Nie przeprowadzono odpowiednich badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania worykonazolu dłużej niż przez 180 dni.</p> <p>W celu stosowania worykonazolu profilaktycznie dłużej niż przez 180 dni (6 miesięcy) należy przeprowadzić dokładną ocenę stosunku korzyści do ryzyka</p>

3.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas nie oceniano skuteczności stosowania worykonazolu we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Agencja oceniała skuteczność worykonazolu w następujących wskazaniach rejestracyjnych: inwazyjna aspergiloza, kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne Candida (w tym C. krusei), ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.* Wskazanie „profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym HSCT” nie było wcześniej oceniane.

Tabela 3. Wcześniejsze opinie i stanowiska RP/RK oraz opinie i rekomendacje przez Agencji dotyczące worykonazolu

Dokumenty, nr i data wydania	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji / Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
Rekomendacja nr 59/2015 z dnia 25 czerwca 2015 r.	<p>Zalecenia: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu Voriconazol Polpharma, voriconazolom, 200 mg tab. powł. 20 szt, EAN: 5909991631777 w leczeniu inwazyjnej aspergilozy, kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych Candida, ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez <i>Scedosporium spp.</i> i <i>Fusarium spp.</i> na proponowanych warunkach.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu Voriconazol Polpharma, voriconazolom, 200 mg tab. powł. 20 szt, EAN: 5909991631777 w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie i/lub za opłatą ryczałtową.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu Voriconazol Polpharma we wskazaniu inwazyjna aspergiloza oraz kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. Jednocześnie Prezes Agencji uważa za niezasadne objęcie refundacją przedstawionej technologii medycznej w pozostałych wskazaniach, ze względu na brak dowodów naukowych, które pozwoliłyby wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie worykonazolu w tych jednostkach chorobowych. Przedstawione dowody naukowe pozwalają wnioskować o skuteczności worykonazolu we wskazaniu inwazyjnej aspergilozy, przy jednoczesnym wskazaniu braku różnic pomiędzy worykonazolem a wskazanym komparatorem we wskazaniu leczenia kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. Zarówno w analizie klinicznej jak i analizie ekonomicznej rozpatrywano populacje pacjentów powyżej 2 r. ż., zaś przedstawione dowody naukowe odnosiły się do populacji powyżej 12 r. ż., co uniemożliwia określenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii worykonazolem w populacji młodszych pacjentów. W grupie wiekowej od 2 r. ż. do 12 r. ż. prowadzone były badania farmakokinetyczne.</p> <p>Ze względu na wątpliwości, co do założenia o rozkładzie kosztów szpitalnych oraz co do założeń o użyteczności stanów zdrowia oraz brak dyskontowania, oszacowania wnioskodawcy, co do opłacalności terapii są obciążone niepewnością. Brak jest również zaufania do kalkulacji ceny progowej w oparciu o założenie, że wartość 119 577 zł odnosi się do kosztu zyskanego dnia życia, a nie do kosztu zyskanego roku życia. Całkowity koszt terapii jednego pacjenta w sytuacji, kiedy są ograniczone możliwości zastosowania alternatywnych metod terapeutycznych stanowi przesłankę za rozważeniem finansowania przedmiotowej terapii w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, ale przy powyższych wątpliwościach dotyczących opłacalności terapii istotny jest warunek obniżenia ceny leku. Ze względu na profil działań niepożądanych, interakcje worykonazolu z innymi lekami oraz ryzyko narastania oporności antybiotykowej grzybów przy szerokim dostępie do leku przy kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę, warto w opinii Prezesa rozważyć dodanie obostrzenia, że terapia może być zrealizowana ty ko, jako kontynuacja leczenia szpitalnego. W przypadku stosowania worykonazolu w ramach leczenia szpitalnego warto rozważyć kwestię zapewnienia dostępności tego leku w przypadku pacjentów z zakażeniem grzybiczym w przebiegu innych chorób, np. gruźlica, pierwotne i nabyte niedobory odporności.</p>
Stanowiska Rady Przejrzystości nr 100/2015 oraz 99/2015 z dnia 26 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Voriconazol Polpharma (voriconazolom)	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Voriconazol Polpharma, (voriconazolom), 200 mg, tabletki powlekane, 20 szt. kod EAN 5909991063177, we wskazaniu: inwazyjna aspergiloza, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie w ramach chemioterapii.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Voriconazol Polpharma, (voriconazolom), 200 mg, tabletki powlekane, 20 szt. kod EAN 5909991063177, we wskazaniach: kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii; ciężkie, oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne Candida (w tym C. krusei); ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez <i>Scedosporium spp.</i> i <i>Fusarium spp.</i></p> <p>Uzasadnienie: Na podstawie średniej jakości badania randomizowanego oraz badań obserwacyjnych można wnioskować, że terapia Voriconazolem w przypadkach inwazyjnej aspergilozy jest skuteczna i stosunkowo</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji / Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
	<p>bezpieczna. Ocenę wpływu na budżet tej technologii należy traktować z ostrożnością ze względu na brak jednoznacznych danych dotyczących populacji polskiej. Porównania z innymi państwami mogą być obciążone błędem ze względu na odmienne systemy raportowania zdarzeń zdrowotnych oraz archiwalny często charakter tych danych. W ostatnich latach rośnie z kolei liczba różnego typu zakażeń grzybiczych, co może skutkować niedoszacowaniem populacji docelowej. Przeprowadzona analiza ekonomiczna nie wskazuje jednak na ryzyko znaczącego wzrostu wydatków płatnika publicznego na refundację wnioskowanej technologii. Decyzja refundacyjna wpłynie jednocześnie na nieznaczne zmniejszenie kosztów ponoszonych przez pacjentów.</p> <p>We wskazaniu: kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, analiza ekonomiczna pozwala na wnioskowanie o braku efektywności kosztowej wnioskowanej technologii w porównaniu z dostępnymi komparatorami. We wskazaniu tym oraz we wskazaniu „oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne Candida (w tym C. krusei)” znane są alternatywne schematy leczenia o porównywalnej skuteczności klinicznej i niższej kosztocłonności. We wskazaniu „ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez Scedosporium spp. i Fusarium spp.” brak jest jednoznacznych dowodów naukowych pozwalających na ocenę zasadności refundacji wnioskowanej technologii. Rada zwraca także uwagę na konieczność dokładniejszego zdefiniowania w wymienionych wskazaniach grup pacjentów pod kątem ich problemu zdrowotnego uzasadniającego stosowanie wnioskowanej technologii. Warto jednocześnie zaznaczyć, że wnioskowana technologia nie jest refundowana w żadnym z 29 rozpatrywanych państw UE i EFTA. W związku z powyższym Rada przyjęła stanowisko jak wyżej.</p>

Tabela 4. Wcześniejsze opinie i stanowiska RP/RK oraz opinie i rekomendacje przez Agencji wiążące się merytorycznie z worykonazolem

Świadczenie, dokument, nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Itraconazolum, fluconazolum	
Itraconazolum Opinia Rady Przejrzystości nr 122/2014 z dnia 5 maja 2014 r.	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne itraconazolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka.</p> <p>Uzasadnienie: Rada Przejrzystości podtrzymuje stanowisko dotyczące powyższej technologii wyrażone w opinii nr 110/2012 z dnia 18 czerwca 2012 roku i wcześniejszych. Brak jest nowych lub dodatkowych dowodów naukowych, które mogłyby w zasadniczy sposób wpłynąć na opinię Rady w tym zakresie. Wprawdzie brak jest wysokiej jakości dowodów naukowych w tym, w szczególności, wyników randomizowanych badań klinicznych z aktywnymi komparatorami lub placebo, ale potwierdzone opiniami ekspertów doświadczanie kliniczne wskazuje na to, że jest to lek przynoszący korzyści w profilaktyce zakażeń grzybiczych u pacjentów po przeszczepie szpiku.</p>
Itraconazolum, fluconazolum Opinia Rady Przejrzystości nr 30/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: itraconazolum, fluconazolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL dotyczącego wskazania – „Leczenie profilaktyczne u pacjentów z zaburzeniami odporności lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego”. Natomiast Rada uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających: itraconazolum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL w następujących wskazaniach, profilaktyka zakażeń grzybiczych po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku; fluconazolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w ChPL w następujących wskazaniach, profilaktyka zakażeń grzybiczych u pacjentów z allotransplantacją szpiku i u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab</p> <p>Uzasadnienie: Dostępne badania naukowe i przeglądy systematyczne wskazują, iż wymienione w stanowisku substancje czynne są użytecznym środkiem w profilaktyce zakażeń u osób z określonymi niedoborami odporności. Profil bezpieczeństwa tych substancji czynnych został dobrze poznany. Za finansowaniem wymienionych substancji czynnych we wskazaniach poza CHPL zaproponowanych przez Radę przemawia również opinia ekspertów klinicznych oraz rekomendacje polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych, a także wydane już stanowiska Rady Przejrzystości w tym zakresie.</p>
Fluconazolum Opinia Rady Przejrzystości nr 353/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r.	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, produktów leczniczych zawierających substancję czynną flukonazol we wskazaniu: profilaktyka zakażeń grzybiczych u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfatycznej, otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab.</p> <p>Uzasadnienie: Stosowanie alemtuzumabu lub analogów puryn jest związane z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zakażeń. Oparte o przegląd systematyczny wytyczne Freifeld 2011 r. rekomendują profilaktykę przeciw infekcjom grzybiczym Candida w grupach pacjentów, narażonych na zakażenia inwazyjne. Należy zaznaczyć, że flukonazol nie jest aktywny wobec grzybów z rodzaju Aspergillus. W przypadku zakażeń kropidlakiem zaleca się stosowanie itraconazolu.</p>
Itraconazolum Opinia Rady Przejrzystości nr 329/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktu leczniczego zawierającego substancję czynną itraconazolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego objętych zleceniem MZ.</p> <p>Uzasadnienie: Rada nie znalazła danych uzasadniających zmianę stanowiska z dnia 18 czerwca 2012r. Rada nadal uważa za zasadne finansowanie tego produktu leczniczego w zakresie wskazań objętych zleceniem MZ, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.</p>
Leki hematologiczne i	Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków hematologicznych i

Świadczenie, dokument, nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
hematoonkologiczne, określone w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-31/DG/12 Opinia Rady Przejrzystości nr 110/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.	hematoonkologicznych, określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-31/DG/12, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych. Uzasadnienie Zdaniem Rady istotność wskazań (stanów klinicznych), w których stosowane są leki hematologiczne i hematoonkologiczne, określone w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-31/DG/12 uzasadnia objęcie ich refundacją.
Posaconazolum	
Posaconazolum Opinia RP nr 197/2015 z dnia 21 września 2015 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Noxafil (posaconazolum), zawiesina doustna, 40mg/ml, 105 ml, kod EAN: 5909990335244, w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. „przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej”, wyłącznie w przypadku leczenia udokumentowanych zakażeń grzybiczych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa pozakonazolu w leczeniu pacjentów z CGD charakteryzujących się wysoką częstością zakażeń grzybiczych włączono 9 publikacji: 1 badanie otwarte II fazy (Welzen 2011), 1 raport z badania obserwacyjnego, prospektywnego (Segal 2005) oraz 7 opisów przypadków (De Ravin 2011, Kepenekli 2014, Machouart 2011, Henckaerts 2011, Wildenbeest 2010, Hodiament 2009, Notheis 2006). Włącznie do analizy publikacje dotyczące infekcji grzybiczych u chorych na CGD dotyczyły dzieci (n=4), dorosłych (n=4) oraz populacji mieszanej (n=1, pediatryczno-dorosłej). Według odnalezionych wytycznych klinicznych (Bonilla 2005) u chorych na pierwotne niedobory odporności, w tym na CGD, można zastosować następujące typy terapii: profilaktykę przeciwdrobnoustrojową dla każdego patogenu (antybiotyki i leki przeciwgrzybicze), na który jest wrażliwy patogen i terapię profilaktyczną, jeśli jest dostępna, oraz szczerpienia, jeśli są pasują do sytuacji chorego; interwencję chirurgiczną w leczeniu opornych na leki ropni i zainfekowanych tkanek; dożylną terapię substytucyjną immunoglobulinami; podskórną terapię substytucyjną immunoglobulinami; przeszczep szpiku kostnego lub terapia genu.</p> <p>Klasyczna postać CGD jest dziedziczona recesywnie w sprzężeniu z chromosomem X, typowo ujawnia się u chłopców w ciągu dwóch miesięcy od urodzenia, chociaż rozpoznanie może nie być ustalone aż do okresu dojrzałości. Głównymi problemami zdrowotnymi pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową (CGD) są: nawracające, ciężkie zakażenia; tworzenie ziarniniaków i rozwój procesów autoimmunizacyjnych. Zakażenia wywołwane są głównie przez bakterie katalazo-dodatnie (np. Staphylococcus aureus, jelitowe pałeczki G – ujemne, Serratia marcescens oraz Pseudomonas cepacia) oraz grzyby (Aspergillus sp., C. albicans). W około 60% zakażeń u pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową nie udaje się wyhodować żadnego patogenu. Zakażenia często dotyczą narządów mających bezpośredni kontakt ze środowiskiem zewnętrznym (nawracające zapalenia płuc, ropnie skórne, zapalenia węzłów chłonnych, zapalenia układu moczowego, błony śluzowej żołądka, dwunastnicy i przełyku). Poważnym problemem są zapalenia kości i posocznice.</p> <p>Charakterystyczne dla przewlekłej choroby ziarniniakowej jest także formowanie się ropni narządowych (w wątrobie, śledzionie, płucach, kościach i rzadziej w mózgu) oraz występowanie nawracających biegunek i przetok okołoodbytniczych. U niektórych pacjentów spotyka się nawracające zapalenia spojówek, przewlekły nieżyt błony śluzowej nosa, zapalenia błony śluzowej jamy ustnej i przyzębia. Przewlekła choroba ziarniniakowa predysponuje także do występowania kandydozy jamy ustnej oraz aft nawracających. Charakterystycznym objawem przewlekłej choroby ziarniniakowej są także ziarniniaki naciekające różne narządy, co prowadzi często do ich dysfunkcji.</p> <p>Noxafil zawiesina doustna posiada zarejestrowane wskazania w terapii następujących zakażeń grzybiczych u dorosłych: inwazyjna aspergiloza oporna na amfoterycynę B lub itraconazol, lub w przypadku nietolerancji tych leków przez pacjenta; fuzarioza oporna na amfoterycynę B lub w przypadku nietolerancji amfoterycyny B przez pacjenta; chromoblastom koza i grzybnik oporne na itraconazol lub w przypadku nietolerancji itraconazolu przez pacjenta; kokcydiodomikoza oporna na amfoterycynę B, itraconazol lub flukonazol, lub w przypadku nietolerancji tych leków przez pacjenta; kandydoza jamy ustnej i gardła: jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z ciężką postacią choroby lub u pacjentów o obniżonej odporności, u których przewiduje się słabą odpowiedź na leczenie miejscowe.</p>
Posaconazolum Opinia RP nr 221/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Noxafil (posaconazolum) w zakresie następujących wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL: (1) u pacjentów poniżej 18 r.ż. przygotowanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych; (2) u pacjentów poniżej 18 r.ż. w przewlekłej chorobie ziarniniakowej (D71) charakteryzującej się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych; (3) we wtórnej profilaktyce przeciwgrzybiczej po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u pacjentów poniżej 18 r.ż., ukierunkowanej na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego; (4) pacjenci poniżej 18 r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną wysokiego ryzyka, z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej lub ostrej białaczki szpikowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Ocen skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego leku u pacjentów poniżej 18 r.ż. oparta jest o dowody naukowe miernej i niskiej jakości, pochodzące głównie z analizy podgrup chorych pediatrycznych biorących udział w badaniach z udziałem dorosłych, badań retrospektywnych lub opisów przypadków. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania posaconazolu w porównaniu z itraconazolem i voriconazolem w profilaktyce przeciwgrzybiczej po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w populacji pediatrycznej są podobne. Europejskie rekomendacje kliniczne, sformułowane w oparciu o systematycznych przegląd piśmiennictwa, dopuszczają stosowanie posaconazolu w omawianych wskazaniach pod warunkiem ograniczenia stosowania leku do chorych w wieku 13 lub więcej lat.</p>
Posaconazolum	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Noxafil (posaconazole), 40

Świadczenie, dokument, nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Rekomendacja nr 80/2014 z dnia 24 marca 2014	<p>mg/ml, zawiesina doustna, we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że zgodnie z przedstawionymi dowodami naukowymi nie wykazano różnic pomiędzy grupami pozakonazolu i flukonazolu względem wystąpienia zgonów podczas obserwacji, zgonów w okresie 112 dni, zgonów w okresie leczenia dla pozakonazolu nie zmniejszał śmiertelności całkowitej w porównaniu z flukonazolem we wnioskowanym wskazaniu. Brak jest bezpośrednich danych porównawczych potwierdzających jednoznacznie przewagę pozakonazolu nad np. itrakonazolem, który odznacza się szerszym spektrum działania niż flukonazol. Analizy farmakoekonomiczne wskazują na znaczne przekroczenie progu efektywności kosztowej dla zastosowania pozakonazolu we wnioskowanym wskazaniu. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę wyniki analiz w podgrupach i dane dotyczące skuteczności pozakonazolu w innych populacjach oraz rekomendacje kliniczne towarzystw naukowych, przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości, uznając za zasadne zapewnienie dostępności do wnioskowanego leczenia w ściśle zdefiniowanej populacji chorych, z udokumentowanym wysokim ryzykiem aspergilozy lub u chorych nietolerujących flukonazolu lub itrakonazolu, w ramach programu lekowego, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej interwencji.</p>
Posaconazolom Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2014 z dnia 24 marca 2014 r	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Noxafil (pozakonazol), 40 mg/ml, zawiesina doustna, kod EAN 5909990335244, w ramach leków dostępnych w aptece na receptę, we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (ang. hematopoietic stem cell transplant - HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> We wnioskowanym wskazaniu pozakonazol nie zmniejszał śmiertelności całkowitej w porównaniu z flukonazolem. Dodatkowo wyniki meta-analiz nie pozwalają na jednoznaczne potwierdzenie, że skuteczność zastosowanego w tym badaniu komparatora (flukonazolu) jest w tym wskazaniu większa od placebo. Brak jest bezpośrednich danych porównawczych potwierdzających jednoznacznie przewagę pozakonazolu nad np. itrakonazolem, którego skuteczność jest prawdopodobnie większa od flukonazolu. Dodatkowo analizy farmakoekonomiczne wskazują na znaczne przekroczenie progu efektywności kosztowej dla zastosowania pozakonazolu, we wnioskowanym wskazaniu. Jednocześnie, uwzględniając wyniki dodatkowych analiz podgrup chorych i dane dotyczące skuteczności pozakonazolu w innych populacjach oraz rekomendacje kliniczne towarzystw naukowych Rada Przejrzystości uznaje za zasadne zapewnienie dostępności do wnioskowanego leczenia w ściśle zdefiniowanej populacji chorych, z udokumentowanym wysokim ryzykiem aspergilozy lub u chorych nietolerujących flukonazolu lub itrakonazolu, w ramach ściśle monitorowanego programu lekowego, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej interwencji</p>
Posaconazolom Rekomendacja nr 79/2014 z dnia 24 marca 2014	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Noxafil (posaconazole), 40 mg/ml, zawiesina doustna, we wskazaniu: zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS) otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych, z kategorią dostępności: lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym, wydawany pacjentom bezpłatnie w ramach odrębnej grupy limitowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku lub wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka pozwalających na uzyskanie efektywności kosztowej</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dowody naukowe w postaci pojedynczego randomizowanego badania słabej jakości potwierdziły, że we wnioskowanym wskazaniu pozakonazol zmniejszał ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych i związanych z nimi zgonów, oraz śmiertelność całkowitą w porównaniu z flukonazolem i itrakonazolem. Należy mieć jednak na uwadze, że w badaniu ograniczono populację leczoną do chorych z nowo rozpoznanymi: AML lub MDS i neutropenią lub z ich pierwszym nawrotem i neutropenią ($\leq 500/\text{mm}^3$). Wyniki analizy podgrup wskazują na szczególną skuteczność leku u chorych z wysokim ryzykiem aspergilozy. Analiza ekonomiczna wnioskodawcy wskazuje na znaczne przekroczenie progu efektywności kosztowej dla zastosowania pozakonazolu we wnioskowanym wskazaniu i tym samym na konieczność znacznego obniżenia ceny leku lub wprowadzenia skutecznego mechanizmu dzielenia ryzyka, co powinno stanowić warunek refundacji.</p>
Posaconazolom Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2014 z dnia 24 marca 2014 r	<p><u>Zalecenia:</u> RP uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Noxafil (pozakonazol) we wskazaniu zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym, otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Rada uznaje za właściwe ograniczenie wskazań do szczegółowo zdefiniowanej grupy chorych z nowo rozpoznanymi: ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym i neutropenią lub z ich pierwszym nawrotem i neutropenią. Lek powinien być wydawany chorym bezpłatnie w ramach grupy limitowej: drugiej generacji azolowe leki przeciwgrzybicze. Warunkiem uznania za zasadne finansowania leku Noxafil (pozakonazol) jest obniżenie jego ceny poniżej progu efektywności kosztowej. Tym samym Rada uznaje za konieczne obniżenie ceny leku lub wprowadzenie innych instrumentów dzielenia ryzyka pozwalających na uzyskanie efektywności kosztowej leku.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zebrane dowody naukowe (w tym słabej jakości pojedyncze badanie randomizowane) potwierdziły, że we wnioskowanym wskazaniu pozakonazol zmniejszał ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych i związanych z nimi zgonów, oraz śmiertelność całkowitą w porównaniu z flukonazolem lub itrakonazolem. Na prawdopodobną większą skuteczność pozakonazolu w porównaniu z wskazując także wyniki analiz wtórnych. W stanowiącym podstawę decyzji badaniu randomizowanym populację leczoną ograniczono do chorych z nowo rozpoznanymi: ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym i neutropenią lub z ich pierwszym nawrotem i neutropenią ($\leq 500/\text{mm}^3$). Wyniki analiz podgrup wskazują na szczególną skuteczność leku u chorych z wysokim ryzykiem aspergilozy. Analizy farmakoekonomiczne wskazują na znaczne przekroczenie progu efektywności kosztowej dla zastosowania pozakonazolu we wnioskowanym wskazaniu i tym samym na</p>

Świadczenie, dokument, nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
	konieczność znacznego obniżenia ceny leku lub wprowadzenia skutecznego mechanizmu dzielenia ryzyka.

3.2. Problem zdrowotny

Zakażenia oportunistyczne występują u osób pozbawionych sprawności naturalnych mechanizmów odpornościowych. Są wywoływane przez drobnoustroje z grupy liczącej ponad 100 patogenów. Prawdopodobieństwo rozwoju większości zakażeń oportunistycznych jest skorelowane z postępującą degradacją układu odpornościowego (Halota 2006).

Inwazyjne zakażenia grzybicze (IFI, ang. Invasive fungal infection) cechują się wysoką śmiertelnością. Profilaktykę zakażeń można podzielić na profilaktykę pierwotną i profilaktykę wtórną. Profilaktykę pierwotną stosuje się w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa IFI w grupie chorych wysokiego ryzyka. Celem profilaktyki wtórnej jest zapobieganie nawrotom inwazyjnego zakażenia grzybiczego lub wystąpieniu kolejnego IFI (Wierzbowska 2011).

Poniżej przedstawiono problemy zdrowotne przebiegające z niedoborami odporności.

3.2.1. Zaburzenia odporności (Szczekliak 2011)

Niedobory odporności to stany chorobowe związane z niewydolnością układu immunologicznego.

Klasyfikacja

Ze względu na etiopatogenezę niedobory odporności dzieli się na:

- 1) pierwotne (wrodzone) – przyczyną jest uwarunkowany genetycznie defekt układu immunologicznego
- 2) wtórne (nabyte) – spowodowane działaniem czynników zewnętrznych lub chorobą

Epidemiologia

1. Pierwotne niedobory odporności

Są chorobami rzadko występującymi. Pojawiają się wśród niemowląt i dzieci ze średnią częstością 1/10 000 urodzeń. W Polsce ~50% stanowią niedobory odporności związane z zaburzoną produkcją przeciwciał, 30% – zaburzenia odpowiedzi komórkowej, 10% – zaburzenia fagocytozy, 3% – niedobory dopełniacza; pozostałe (m.in. zaburzenia struktury nabłonków, uszkodzenia skóry, upośledzenie syntezy interferonów) są bardzo rzadkie.

2. Wtórne niedobory odporności

Częstość występowania zależy od choroby podstawowej.

Etiologia i patogeneza

1. Pierwotne niedobory odporności

Opisano ponad 100 różnych zaburzeń genetycznych prowadzących do niewydolności mechanizmów odpornościowych i będących przyczyną określonych jednostek chorobowych; przyczyny niektórych nie są jeszcze poznane.

2. Wtórne niedobory odporności

Tabela 5 Główne przyczyny wtórnych niedoborów odporności

Czynnik	Typ
Leczenie immunosupresyjne	leczenie cytostatyczne nowotworów (w tym chemioterapia mieloablacyjna przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych)
	radioterapia nowotworów
	leczenie chorób z autoimmunizacji
	profilaktyka lub leczenie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po przeszczepie komórek krwiotwórczych
	leczenie odrzucenia przeszczepu narządu łitego
Zakażenia	HIV
	odra

Czynnik	Typ
	wirusem opryszczki (HSV)
	bakteryjne (w tym prątkami) i pasożytnicze (zimnica)
Nowotwory	przewlekła białaczka limfocytowa
	chłoniak Hodgkina (ziarnica złośliwa)
	gammapatie monoklonalne
	nowotwory narządów litych
Zaburzenia metaboliczne w przebiegu	cukrzyca
	niewydolności nerek
	niewydolności wątroby
	niedożywienia
Choroby z autoimmunizacji	toczeń rumieniowaty układowy
	reumatoidalne zapalenie stawów
	zespół Felty'ego
Oparzenia	termiczne/chemiczne
Czynniki środowiskowe	promieniowanie jonizujące
	związki chemiczne
Inne	ciąża
	stres
	brak śledziona lub upośledzenie jej funkcji
	marskość wątroby
	starzenie się

Niedobór ma najczęściej charakter mieszany – dotyczy zarówno odpowiedzi swoistej (humoralnej i komórkowej), jak i nieswoistej (np. zaburzenia układu dopełniacza). W chorobach nowotworowych układu krwiotwórczego objawy niedoborów immunologicznych narastają na skutek:

- wypierania prawidłowych komórek układu odpornościowego przez komórki nowotworowe
- wydzielania czynników immunosupresyjnych przez komórki nowotworowe
- stosowania leczenia immunosupresyjnego (chemioterapii i radioterapii)

Obraz kliniczny

Zmniejszona odporność objawia się klinicznie pod postacią częstych, przewlekłych i nawracających zakażeń lub rzadziej autoimmunizacji. Charakterystyczne cechy tych zakażeń:

- ciężki i długotrwały przebieg
- oporność na antybiotykoterapię
- czynnikami etiologicznymi bywają drobnoustroje, które w warunkach prawidłowej odporności rzadko wywołują zakażenie, np. *Mycobacterium avium*, *Cryptosporidium parvum*, CMV (wirus cytomegalii) czy *Candida albicans*. Często przebieg zakażenia wywołanego przez te drobnoustroje jest nietypowy, a rozpoznanie dodatkowo utrudniają fałszywie ujemne wyniki badań serologicznych.

Często występują reakcje alergiczne na antybiotyki i alergeny pokarmowe. Po alogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) reakcje alergiczne występują prawdopodobnie wskutek zwiększonego stężenia IgE we krwi w czasie reakcji przeszczep przeciw biorcy (graft-versus-host disease – GvHD) w związku z niedoborem limfocytów T lub cytokin niezbędnych do zahamowania syntezy IgE. Podobnie u chorych na AIDS obserwuje się zwiększone stężenie IgE oraz IgE-zależną nadwrażliwość na leki i skłonność do reakcji alergicznych związaną z utratą funkcji limfocytów T.

1. Pierwotne niedobory odporności

Tabela 6 Przykłady typowych manifestacji klinicznych pierwotnych niedoborów odporności

Pierwotne niedobory odporności	Typowe objawy
niedobory odporności humoralnej	
CVID	nawracające zakażenia zatok przynosowych i płuc, wywołane bakteriami otoczkowymi

Pierwotne niedobory odporności	Typowe objawy
hipogammaglobulinemia	
niedobory odporności komórkowej	
zaburzenia osi IL-12/IFN-gamma	zakażenia prątkami nietypowymi (Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare) i wywołane przez pałeczki Salmonella
przewlekła kandydoza skórno-śluzówkowa (CMCC)	kandydoza skórno-śluzówkowa z endokrynopatią z autoimmunizacji
defekty złożone	
SCID	upośledzenie wzrostu u dzieci, biegunka, zakażenia oportunistyczne, zacerwienie skóry
zespół Wiskotta i Aldricha	skaza krwotoczna małopłytkowa (krwawienia i podbiegnięcia krwawe), wyprysk na skórze, nawracające zakażenia wywołane bakteriami otoczkowymi
zespół ataksja-teleangiektazja	nawracające zakażenia zatok przynosowych i płuc, ataksja mózdkowa, teleangiektazje w obrębie skóry i oczu, występowanie różnych nowotworów
zespół DiGeorge'a	napady hipokalcemii spowodowane niedoczynnością przytarczyc, wady serca (najczęściej tetralogia Fallota, transpozycja aorty – odejście z prawej komory), wady rozwojowe twarzoczaszki, nawracające zakażenia
niedobór liganda CD40	nawracające, ciężkie zakażenia bakteriami ropotwórczymi (także oportunistyczne)
defekty komórek fagocytykujących	
przewlekła choroba ziarniniakowa	zakażenia o etiologii bakteryjnej i grzybiczej przebiegające z tworzeniem ropni i ziarniaków
zespół Chediaka i Higashiego	albinizm, łatwe siniaczenie się, neuropatia obwodowa, powiększenie wątroby i śledziony, niekiedy też węzłów chłonnych, nawracające zakażenia bakteryjne i grzybicze (z tego powodu większość chorych umiera we wczesnym dzieciństwie)
niedobór cząsteczek adhezyjnych	nawracające, ciężkie zakażenia bakteryjne i grzybicze, opóźnione oddzielenie się pępowiny, upośledzone gojenie ran
zespół hiper-IgE	przewlekłe zakażenia skóry, nawracające ciężkie zakażenia płuc, łamliwość kości, upośledzenie rozwoju zębów mlecznych
zespół leniwych leukocytów	upośledzenie chemotaksji i neutropenia objawiające się nawracającymi, ciężkimi zakażeniami bakteryjnymi i grzybiczymi
niedobory składników dopełniacza	
niedobór składowych wczesnej fazy aktywacji drogi klasycznej	choroby z autoimmunizacji i zakażenia bakteryjne
niedobór składowych późnej fazy aktywacji drogi klasycznej	zakażenia Neisseria
niedobór składowej C3 i składowych regulatorowych	nawracające zakażenia wywołane bakteriami otoczkowymi
CVID – pospolity zmienny niedobór odporności, SCID – ciężki złożony niedobór odporności sprzężony z chromosomem X	

Tabela 7 Podział pierwotnych niedoborów odporności

Niedobory odporności humoralnej (z zaburzeniem syntezy przeciwciał)
znany defekt genetyczny
wrodzona agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X (agammaglobulinemia Brutona, XLA)
agammaglobulinemia autosomalna recesywna
zespół hiper-IgM autosomalny recesywny (niesprzężony z chromosomem X)
późno ujawniająca się hipogammaglobulinemia
zespół upośledzonej odporności, zaburzeń rozwoju twarzoczaszki i niestabilności centromerów (zespół ICF, ang. immunodeficiency, centromeric instability, facial anomalies)
nieznany defekt genetyczny
pospolity zmienny niedobór odporności (ang. common variable immunodeficiency – CVID)
niedobór IgA (ang. selective IgA deficiency – SIGAD) defekt różnicowania limfocytów B w komórki IgA+
niedobór podklas IgG (ang. IgG subclass deficiency – IGGSD)
niedobór przeciwciał swoistych z prawidłowym stężeniem immunoglobulin (ang. specific antibody deficiency – SAD)
przejściowa hipogammaglobulinemia niemowląt (ang. transient hypogammaglobulinemia of infancy – THI)
hipogammaglobulinemia
Niedobory odporności komórkowej
znany defekt genetyczny
zaburzenia osi IL-12/IFN-gamma (np. defekt receptora alfa lub beta IFN-gamma, defekt receptora beta1 IL-12)

Niedobory odporności humoralnej (z zaburzeniem syntezy przeciwciał)
przewlekła kandydoza skórno-słuzówkowa (ang. chronic mucocutaneous candidiasis – CMCC)
niedobór naturalnych komórek cytotoksycznych NK(CD16)
nieznany defekt genetyczny
samoistny niedobór limfocytów CD4 (ang. idiopathic CD4 lymphocytopenia – ICD4L)
przewlekła kandydoza skórno-słuzówkowa o nieznannej przyczynie
niedobór naturalnych komórek cytotoksycznych (NK) o nieznannej przyczynie
niespecyficzny niedobór odporności komórkowej
Złożone niedobory odporności
znany defekt genetyczny
ciężki złożony niedobór odporności sprzężony z chromosomem X (ang. severe combined immunodeficiency – SCID)
zespół Wiskotta i Aldricha
zespół ataksja-teleangiektazja
zespół DiGeorg'a (hipoplazja grasicy)
zespół hiper-IgM
zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X (ang. X-linked lymphoproliferative disease – XLP)
zespół WHIM (a)
zespół leniwych leukocytów
zaburzenia regulacji czynnika transkrypcyjnego kB (NFkB)
niedobór kaspazy 8
nieznany defekt genetyczny
ciężki złożony niedobór odporności o nieznannej przyczynie
Defekty komórek fagocytyujących
znany defekt genetyczny
przewlekła choroba ziarniniakowa (ang. chronic granulomatous disease – CGD; upośledzenie zdolności do wewnątrzkomórkowego zabijania drobnoustrojów)
zespół Chediaka i Higashiego (zaburzenia formowania lizosomów)
zespół Griscellego
niedobór cząsteczek adhezyjnych (ang. leukocyte adhesion deficiency – LAD)
niedobór specyficznych ziarnistości neutrofilów (niedobór mieloperoksydazy w ziarnistościach pierwotnych)
zespół Kostmanna (wrodzona cykliczna lub przewlekła neutropenia - zahamowanie dojrzewania granulocytów na poziomie promielocyta)
neutropenia sprzężona z chromosomem X wywołana mutacją genu WASP (ang. Wiskott-Aldrich syndrome protein)
nieznany defekt genetyczny
zespół hiper-IgE (ang. hiper-IgE syndrome – HIES)
niedobory składowych dopełniacza
zespół sHwachmana
zespół Bartha
(a) - warts (brodawki), hipogammaglobulinemia, infection (zakażenia), myelokathexis (choroba dziedziczna autosomalnie dominująco, z neutropenią i limfopenią oraz towarzyszącym obrazem bogatokomórkowym szpiku)
IFN-gamma – interferon gamma; IL – interleukina; MHC – główny układ antygenów zgodności tkankowej

2. Wtórne niedobory odporności z przewagą niedoboru odporności humoralnej:

- a. nawracające zakażenia zatok przynosowych i płuc wywołane przez bakterie ropotwórcze, takie jak *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*. Eliminacja z ustroju tych żyjących pozakomórkowo bakterii zależy od immunocytozy, do której oprócz granulocytów i makrofagów potrzebne są immunoglobuliny. Tłumaczy to także częstsze zakażenia tymi bakteriami u chorych z neutropenią (brak fagocytów).
- b. wielokrotne zakażenia tymi samymi wirusami, np. wirusem odry lub wirusem ospy wietrznej i półpaśca, pomimo prawidłowej odpowiedzi na zakażenia wirusowe, które przebiegają tak jak u osób zdrowych
- c. częste biegunki, wywołane u dorosłych nosicielstwem *Giardia lamblia*
- d. przewlekłe zapalenia ucha środkowego, rzadko występujące u zdrowych dorosłych

Przykład: szpiczak plazmocytowy. U >25% chorych występują nawracające zakażenia bakteryjne, najczęściej zapalenia płuc wywołane przez *S. pneumoniae*, *S. aureus* i *Klebsiella pneumoniae*, oraz zakażenia dróg moczowych wywołane przez *Escherichia coli* i inne pałeczki Gram-ujemne, wskutek dużej ilości białka monoklonalnego w moczu. Upośledzenie odporności, głównie humoralnej, wynika ze zmniejszonego wydzielania prawidłowych immunoglobulin poliklonalnych oraz z ich wzmożonego rozpadu (okres półtrwania IgG jest znacznie krótszy niż u osób zdrowych). Dodatkową przyczyną upośledzenia odporności jest zmniejszenie liczby limfocytów pomocniczych CD4+ i zawartości lizozymu w granulocytach.

3. Wtórne niedobory odporności z przewagą niedoboru odporności komórkowej

Często występują nawracające zakażenia skóry, przebiegające z wytwarzaniem ropni (zaburzenia czynności granulocytów), ciężkie zakażenia o etiologii wirusowej i grzybiczej, zapalenia płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (carinii).

Przykład: chłoniak Hodgkina. Częściej występują zakażenia wirusowe (np. półpasiec), nie stwierdzono zwiększenia częstości zakażeń oportunistycznych. Zaburzenie odporności komórkowej przejawia się anergią w testach skórnych, spowodowaną zwiększonym odsetkiem limfocytów T supresorowych CD8+ i zmniejszonym odsetkiem limfocytów T pomocniczych CD4+. Odpowiedź humoralna jest prawidłowa. Anergia na antygeny, z którymi chory miał kontakt, ustępuje po uzyskaniu remisji chłoniaka, u większości chorych pozostaje jednak anergia na nowe antygeny.

4. Wtórne defekty komórek fagocytujących

Stany, w których występują zaburzenia chemotaksji, fagocytozy i zabijania bakterii przez neutrofile:

- a. reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy
- b. marskość wątroby
- c. gammopatie monoklonalne
- d. oparzenia
- e. ciężkie zakażenia
- f. zaburzenia metaboliczne – kwasica cukrzycowa, zła kontrola glikemii u chorych na cukrzycę, mocznica
- g. zespoły mieloproliferacyjne
- h. leki – np. glikokortykosteroidy, aminy katecholowe, prostaglandyny, tetracykliny, chloramfenikol.

Niedobór mieloperoksydazy w ziarnistościach pierwotnych neutrofilów towarzyszy ostrej białaczce szpikowej (20–60%), przewlekłej białaczce szpikowej w fazie akceleracji i przełomu blastycznego, zespołem mielodysplastycznym, chłoniakowi Hodgkina, zatruciu ołowiem, ciąży. Zaburzenie rzadko prowadzi do zakażeń bakteryjnych dzięki kompensacyjnemu zwiększeniu przemian tlenowych w neutrofilach, opisywano natomiast przypadki uogólnionej kandydozy.

Tabela 8. Przyczyny nabytego zmniejszenia liczby leukocytów we krwi obwodowej

Objaw hematologiczny	Przyczyny
leukopenia (<4000/uł)	niemal zawsze skutek neutropenii
neutropenia (<1500/uł)	niedokrwistość aplastyczna, ostre białaczki, zespoły mielodysplastyczne (najczęściej pancytopenia)
	zakażenia – szczególnie po zakażeniach wirusowych (grypa, HIV, wirusowe zapalenie wątroby) lub po spisie bakteryjnej
	układowe choroby tkanki łącznej
	powiększenie śledziony (zespół Felty'ego)
	leki – cytostatyki, leki tyreostatyczne, przeciwpadaczkowe, psychotropowe (fenotiazyny), przeciwbakteryjne (kotrimoksazol), sole złota
	wrodzone (neutropenia cykliczna, zespoły: Kostmanna, Shwachmana i Diamonda, Oski, Chediaka i Higashiego)
limfopenia (<1000/uł)	układowe choroby tkanki łącznej
	zakażenia wirusowe (HIV)
	niewydolność nerek, wątroby
	sarkoidoza
	zespół Cushinga
	po leczeniu glikokortykosteroidami

Objaw hematologiczny	Przyczyny
	wrodzone niedobory odporności (agammaglobulinemia, zespół DiGeorge'a)
monocytopenia (<200/uł)	układowe choroby tkanki łącznej
	białaczka włochatokomórkowa
	po leczeniu kortykosteroidami, cytostatykami
eozynopenia (<50/uł)	stres (wysiłek fizyczny, urazy, oparzenia, zabiegi chirurgiczne)
	po leczeniu glikokortykosteroidami
bazocytopenia (<100/uł)	nadczynność tarczycy
	zespół Cushinga
	polekowe (po leczeniu glikokortykosteroidami i progesteronem)

5. Wtórne złożone niedobory odporności

Charakteryzują się występowaniem nawracających lub przedłużających się zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych i pasożytniczych.

Przykład: przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa. Zaburzenia odporności humoralnej są spowodowane hipogammaglobulinemią, która pogłębia się wraz z rozwojem choroby; upośledzenie odporności komórkowej jest związane z zaburzeniami limfocytów T; występują też zaburzenia autoimmunizacyjne, będące przyczyną cytopenii.

3.2.2. Choroby rozrostowe układu krwiotwórczego (Krzakowski 2014)

Choroby rozrostowe układu krwiotwórczego (inaczej nowotwory układu krwiotwórczego) są chorobami klonalnymi krwiotwórczych komórek macierzystych lub komórek progenitorowych linii mieloidalnej. Czynniki powodującymi transformację nowotworową są zmiany genetyczne oraz epigenetyczne prowadzące do zaburzeń w transdukcji sygnałów i ekspresji genów, a w konsekwencji do zaburzeń w kluczowych procesach hematopoezy – samoodnowy, proliferacji oraz różnicowania.

Podstawą podziału nowotworów układu krwiotwórczego jest klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) z 2008 roku. Definiuje poszczególne jednostki histokliniczne z uwzględnieniem cech morfologicznych, immunofenotypowych, genetycznych i innych biologicznych oraz obrazu klinicznego. Każda z tych cech może mieć inne znaczenie w poszczególnych jednostkach histoklinicznych. Ocena morfologicznych, cytochemicznych i immunofenotypowych cech komórek nowotworowych pozwala na ustalenie ich pochodzenia liniowego i stopnia dojrzałości. Ponadto określa, czy proliferacja komórkowa jest cytologicznie prawidłowa, czy wykazuje cechy dysplazji, co wiąże się z jej efektywnością na obwodzie.

W klasyfikacji WHO choroby układu krwiotwórczego pochodzące z różnych linii krwiotworzenia zostały podzielone na nowotwory z komórek prekursorowych (blastów) bez cech dojrzenia lub z minimalnym różnicowaniem, na przykład ostre białaczki szpikowe (AML, acute myeloid leukemia), oraz takie, w których występuje dojrzenie zarówno efektywne, jak i nieefektywne – odpowiednio nowotwory mieloproliferacyjne (MPN, myeloproliferative neoplasms) i zespoły mielodysplastyczne (MDS, myelodysplastic syndromes). Odsetek komórek blastycznych we krwi obwodowej, szpiku i innych tkankach zajętych procesem chorobowym ma duże znaczenie praktyczne w klasyfikacji nowotworów układu krwiotwórczego i ocenie ich progresji. Nowotwory układu krwiotwórczego z obecnością ponad 20% komórek blastycznych klasyfikowane są, jako AML. Mogą one powstawać de novo lub jako transformacja blastyczna wcześniej zdiagnozowanych MDS, MPN lub nowotworów mielodysplastyczno-mieloproliferacyjnych (MDS/MPN, myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms).

Tabela 9 Nowotwory układu krwiotwórczego według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 roku

Klasyfikacja nowotworów układu krwiotwórczego wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) (2008)
Nieokreślony typ histologiczny (histologic type cannot be assessed)
Nowotwory mieloproliferacyjne (MPN, myeloproliferative neoplasms)
Przewlekła białaczka szpikowa BCR-ABL1-dodatnia (CML BCR-ABL1+, chronic myelogenous leukemia, BCR-ABL1 positive)
Przewlekła białaczka neutrofilowa (CNL, chronic neutrophilic leukemia)
Czerwienica prawdziwa (PV, polycythemia vera)
Pierwotna mielofibroza (PMF, primary myelofibrosis)
Nadpłytkowość samoistna (ET, essential thrombocythemia)
Przewlekła białaczka eozynofilowa bliżej nieokreślona (CEL NOS, chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified)

Klasyfikacja nowotworów układu krwiotwórczego wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) (2008)
Mastocytoza (podtyp) [Mastocytosis (type)]: – mastocytoza skórna (CM, cutaneous mastocytosis) – indolentna układowa mastocytoza (ISM, indolent systemic mastocytosis) – układowa mastocytoza z towarzyszącą klonalną chorobą hematologiczną wywodząca się z innej niż komórki tuczne linii komórkowej (SM-AHNMD, systemic mastocytosis with associated clonal haematological non-mast-cell lineage disease) – agresywna układowa mastocytoza (ASM, aggressive systemic mastocytosis) – białaczka z komórek tucznych (MCL, mast cell leukemia) – mięsak z komórek tucznych (MCS, mast cell sarcoma) – pozaskórna mastocytoma (extracutaneous mastocytoma)
Nieklasfikowalny nowotwór mieloproliferacyjny (MPN U, myeloproliferative neoplasm, unclassifiable)
Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne z eozynofilią i nieprawidłowościami PDGFRA, PDGFRB i FGFR1 (myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB and FGFR1)
Nowotwór mieloidalny lub limfoidalny z rearanżacją PDGFRA (myeloid or lymphoid neoplasm with PDGFRA rearrangement)
Nowotwór mieloidalny z rearanżacją PDGFRB (myeloid neoplasm with PDGFRB rearrangement)
Nowotwór mieloidalny lub limfoidalny z zaburzeniami FGFR1 (myeloid or lymphoid neoplasm with FGFR1 abnormalities)
Nowotwory mielodysplastyczno-mieloproliferacyjne (MDS/MPN, myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms)
Przewlekła białaczka mielomonocytoza (CMML, chronic myelomonocytic leukemia)
Atypowa przewlekła białaczka szpikowa BCR-ABL1-ujemna (aCML BCR-ABL1-, atypical chronic myeloid leukemia, BCR-ABL1 negative)
Młodzieńcza postać białaczki mielomonocytozy (JMML, juvenile myelomonocytic leukemia)
Nieklasfikowalny nowotwór mielodysplastyczno-mieloproliferacyjny (MDS/MPN U, myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, unclassifiable)
<i>Niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów i nadpłytkowością (RARS-T, refractory anemia with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis)</i>
Zespoły mielodysplastyczne (MDS, myelodysplastic syndromes)
Cytopenia oporna na leczenie z jednoliniową dysplazją (RCUD, refractory cytopenia with unilineage dysplasia): – niedokrwistość oporna na leczenie (RA, refractory anemia) – neutropenia oporna na leczenie (RN, refractory neutropenia) – małopłytkowość oporna na leczenie (RT, refractory thrombocytopenia)
Niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RARS, refractory anemia with ring sideroblasts)
Cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją (RCMD, refractory cytopenia with multilineage dysplasia)
Niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB, refractory anemia with excess blasts)
Zespół mielodysplastyczny związany z izolowaną delecją chromosomu 5q (myelodysplastic syndrome associated with isolated del[5q])
Nieklasfikowalny zespół mielodysplastyczny (MDS-U, myelodysplastic syndrome, unclassifiable)
<i>Cytopenia oporna na leczenie wieku dziecięcego (RCC, refractory cytopenia of childhood)</i>
Ostra białaczka szpikowa z powtarzalnymi nieprawidłowościami genetycznymi [acute myeloid leukemia (AML) with recurrent genetic abnormalities]
AML z t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 (AML with t[8;21][q22;q22]; RUNX1-RUNX1T1)
AML z inv(16)(p13.1q22) lub t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 (AML with inv[16][p13.1q22] or t[16;16][p13.1;q22]; CBFB-MYH11)
Ostra białaczka promielocytowa z t(15;17)(q22;q12); PML-RARA (acute promyelocytic leukemia with t[15;17][q22;q12]; PML-RARA)
AML z t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL (AML with t[9;11][p22;q23]; MLLT3-MLL)
AML z t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 (AML with t[6;9][p23;q34]; DEK-NUP214)
AML z inv(3)(q21q26.2) lub t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EV11 (AML with inv[3][q21q26.2] or t[3;3][q21;q26.2]; RPN1-EV11)
AML (megakarioblastyczna) z t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1 [AML (megakaryoblastic) with t[1;22][p13;q13]; RBM15-MKL1]
<i>AML z mutacją NPM1 (AML with mutated NPM1)</i>
<i>AML z mutacją CEBPA (AML with mutated CEBPA)</i>
Ostra białaczka szpikowa z cechami zależnymi od mielodysplazji (acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes)
Z wieloliniową dysplazją (multilineage dysplasia)
Poprzedzona zespołem mielodysplastycznym (prior myelodysplastic syndrome)
Współistnieją nieprawidłowości genetyczne związane z mielodysplazją (myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities)
Nowotwory mieloidalne zależne od terapii (therapy-related myeloid neoplasms)
Ostra białaczka szpikowa zależna od terapii (t-AML, therapy-related AML)
Zespół mielodysplastyczny zależny od terapii (t-MDS, therapy-related myelodysplastic syndrome)

Klasyfikacja nowotworów układu krwiotwórczego wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) (2008)
Nowotwór mielodysplastyczno-mieloproliferacyjny zależny od terapii (t-MDS/MPN, therapy-related myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm)
Ostra białaczka szpikowa bliżej nieokreślona (AML NOS, acute myeloid leukemia, not otherwise specified)
AML z minimalnym różnicowaniem (AML with minimal differentiation)
AML bez cech dojrzewania (AML without maturation)
AML z cechami dojrzewania (AML with maturation)
Ostra białaczka mielomonocytoza (acute myelomonocytic leukemia)
Ostra białaczka monoblastyczna/monocytoza (acute monoblastic/monocytic leukemia)
Ostra białaczka erytroblastyczna (acute erythroid leukemia): – białaczka czystoczerwono-krwinkowa (pure erythroid leukemia) – erytroleukemia (erythroleukemia, erythroid/myeloid)
Ostra białaczka megakarioblastyczna (acute megakaryocytic leukemia)
Ostra białaczka bazofilowa (acute basophilic leukemia)
Ostra panmieloza z mielofibrozą (acute panmyelosis with myelofibrosis)
Mięsak mieloidalny (myeloid sarcoma)
Rozrosty mieloidalne związane z zespołem Downa (myeloid proliferations related to Down syndrome)
Przemijająca nieprawidłowa mielopoieza (transient abnormal myelopoiesis)
Białaczka szpikowa związana z zespołem Downa (myeloid leukemia associated with Down syndrome)
Nowotwór blastyczny z plazmacytoidnych komórek dendrytycznych (BPDCN, blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm)
Ostre białaczki o nieokreślonym pochodzeniu liniowym (acute leukemias of ambiguous lineage)
Ostra białaczka niezróżnicowana (acute undifferentiated leukemia)
Ostra białaczka o mieszanym fenotypie z t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1 (mixed phenotype acute leukemia with t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1)
Ostra białaczka o mieszanym fenotypie z t(v;11q23); rearanzacja MLL (mixed phenotype acute leukemia with t(v;11q23); MLL rearranged)
Ostra białaczka o mieszanym fenotypie, B/szpikowa, bliżej nieokreślona (mixed phenotype acute leukemia, B/myeloid, NOS)
Ostra białaczka o mieszanym fenotypie, T/szpikowa, bliżej nieokreślona (mixed phenotype acute leukemia, T/myeloid, NOS)
Ostra białaczka o mieszanym fenotypie bliżej nieokreślona, rzadkie podtypy (mixed phenotype acute leukemia, NOS, rare types)
<i>Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek NK [natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma]</i>
<i>Kursywą oznaczono jednostki tymczasowe</i>

Epidemiologia

Ogólną częstość występowania nowotworów układu krwiotwórczego w populacji europejskiej szacuje się na 29,64/100 000, z najwyższą częstością występowania dla grupy nowotworów z dojrzałych komórek B (19,14/100 000), a najmniejszą dla grupy nowotworów z dojrzałych komórek NK i T (1,13/100 000). (Sant 2010).

W 2011 roku, łączna liczba zachorowań na nowotwory układu krwiotwórczego (ICD-10: C81-C97) w ogólnej populacji wyniosła w Polsce 7760 przypadków (Krajowy Rejestr Nowotworów 2011).

3.3. Technologie alternatywne

Technologie alternatywne dla worykonazolu mogą stanowić inne leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, tj.: flukonazol, posakonazol, itraconazol oraz amfoterycyna B.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 24.11.2015 r. Agencja przeprowadziła wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej we wnioskowanych wskazaniach. Odnaleziono łącznie 18 wytycznych odnoszących się do profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z zespołami niedoborów odporności. Profilaktyka worykonazolem zalecana jest u pacjentów poddawanych allo-HSCT (wskazanie rejestracyjne). Ponadto profilaktyka zakażeń grzybiczych worykonazolem zalecana jest u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego. Zalecane jest również

monitorowanie aktywności terapeutycznej. Jedne wytyczne wskazują na ugruntowaną pozycję profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową, jednakże nie wymieniają one worykonazolu. W pozostałych przypadkach rutynowa profilaktyka worykonazolem nie jest zalecana, jednakże dopuszcza się stosowanie profilaktyki worykonazolem w specjalnych przypadkach. Powody zalecania profilaktyki innymi lekami przeciwgrzybiczymi dotyczą głównie potencjalnych interakcji worykonazolu z innymi lekami (zazwyczaj stosowanymi w ramach chemioterapii) oraz możliwości wystąpienia reakcji fototoksycznych przy długotrwałym podawaniu leku. Ponadto niektóre wytyczne wskazywały na możliwość wystąpienia u pacjentów oporności na leczenie w przypadku wystąpienia infekcji grzybiczej pomimo stosowanej profilaktyki.

Tabela 10. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. profilaktyki zakażeń grzybiczych u pacjentów z zespołami niedoborów odporności.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, USA (AIDS 2015)	Prewencja i leczenie oportunistycznych zakażeń u pacjentów z HIV	Konsensus ekspertów oparty na wiarygodnych dowodach naukowych.	Zaleca się profilaktykę zakażeń grzybiczych u pacjentów z HIV, jednakże wytyczne wskazują inne leki niż worykonazol.
Royal Australasian College of Physicians (RACP), Szwajcaria, 2014	Leczenie inwazyjnych zakażeń grzybiczych w przypadku pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego i HSCT	Konsensus ekspertów klinicznych poparty dowodami naukowymi	Rekomendacja nie odnosi się bezpośrednio do profilaktyki zakażeń grzybiczych, jednakże wskazano, iż stosowanie profilaktyki inwazyjnej aspergilozy u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego i HSCT może być powodować podwyższenie ryzyka wystąpienia mukormykozy (na podstawie badań obserwacyjnych (Marty 2004, Siwek 2004, Imhof 2004). Zależność ta nie została jednak potwierdzona w badaniu RCT (Wingard 2010) oceniającym skuteczność worykonazolu u pacjentów po HSCT (wskazanie rejestracyjne). Ponadto zalecane jest monitorowanie aktywności terapeutycznej VOR u pacjentów hematologicznych (np. transplantacja allogeniczna, ostra białaczka limfoblastyczna) objętych profilaktyką (poziom rekomendacji B).
European Conference on Infection in Leukaemia (ECIL-4), 2014	Diagnostyka, prewencja i leczenie inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów pediatrycznych z nowotworem lub HSCT	Konsensus ekspertów klinicznych poparty dowodami naukowymi	Wytyczne odnoszą się do profilaktyki zakażeń grzybiczych worykonazolem. Zaleca się stosowanie profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych worykonazolem (siła rekomendacji BI) u pacjentów pediatrycznych poddawanych allo-HSCT, aż do momentu odzyskania odporności immunologicznej przez pacjenta. Zaleca się monitorowanie aktywności terapeutycznej VOR. Zaleca się stosowanie VOR u pacjentów pediatrycznych z białaczką w dawce <13 r.ż. 14 mg/kg/ 2xdziennie/ >12 r.ż. 400 mg/2xdziennie/ iv; 400 mg/2xdziennie po. Zaleca się monitorowanie aktywności terapeutycznej VOR (Walsh 2004; Karlsson 2009; Molina 2011; Wingard 2010; Marks 2011). Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego stosowania worykonazolu i winkrystyny.
Aguilar 2014	Profilaktyka infekcji w pierwotnych niedoborach odporności	Opinia ekspercka poparta dowodami naukowymi	Przewlekła choroba ziarniniakowa – zaleca się profilaktykę zakażeń grzybiczych jednak, nie zaleca się stosowania worykonazolu w profilaktyce pierwotnej z uwagi na możliwość wystąpienia reakcji fototoksycznych przy długotrwałym podawaniu leku (siła rekomendacji DIII). Choroba Kostmanna – nie zaleca się systemowej profilaktyki infekcji grzybiczych (siła dowodów DIII) Ciężkie złożone niedobory odporności – zaleca się stosowanie profilaktyki infekcji grzybiczych (siła rekomendacji AII), jednakże wytyczne nie wymieniają worykonazolu.
National Comprehensive Cancer Network, USA, NCCN 2013	Postępowanie w przypadku infekcji występujących w przebiegu nowotworów	Konsensus ekspertów oparty na wiarygodnych dowodach naukowych	Zaleca się stosowanie profilaktyki infekcji grzybiczych worykonazolem w przebiegu następujących nowotworów: - neutropenia w przebiegu zespołów mielodysplastycznych - neutropenia w przebiegu ostrej białaczki szpikowej - w przebiegu allo-HSCT - w przebiegu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID),	Diagnostyka i leczenie chorób wywołanych przez Candida u pacjentów	Konsensus ekspertów klinicznych poparty dowodami naukowymi	Wytyczne nie zlecają rutynowej profilaktyki kandydozy górnych dróg oddechowych z uwagi na możliwość rozwinięcia oporności na leczenie.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
2012	zarażonych HIV lub z AIDS		
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), 2012	Diagnostyka i leczenie chorób wywołanych przez Candida u dorosłych z nowotworami układu krwiotwórczego i HSCT	Konsensus ekspertów klinicznych poparty dowodami naukowymi	Wytyczne zlecają profilaktykę zakażeń grzybiczych wywołanych przez Candida u dorosłych z nowotworami układu krwiotwórczego i HSCT, jednak nie wymieniają worykonazolu.
Falcone 2012	Inwazyjne infekcje grzybicze w przebiegu przewlekłej choroby ziarniniakowej – patogenezę i leczenie	Konsensus ekspertów klinicznych poparty dowodami naukowymi	Wytyczne zalecają stosowanie rutynowej profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową z użyciem itraconazolu. Posakonazol może stanowić alternatywę dla itraconazolu.
University of Wisconsin Hospitals and Clinics (UWHC), 2011/2012	Leki przeciwgrzybicze	Opinie i zalecenia lekarzy UWHC	VOR nie jest zalecany w rutynowej profilaktyce zakażeń grzybiczych u pacjentów z chorobami hematologicznymi i poddawanych allo-HSCT z wyjątkiem pacjentów leczonych specjalnie. VOR nie jest zalecany rutynowo, jako alternatywa dla posakonazolu u pacjentów z objawami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego.
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2011	Leczenie infekcji oportunistycznych płuc u pacjentów z HIV	Konsensus ekspertów poparty dowodami naukowymi	U pacjentów z potwierdzoną infekcją HIV w ramach terapii podstawowej nie rekomenduje się profilaktyki VOR przeciw oportunistycznym infekcjom płuc
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2011	Leczenie kandydoz u pacjentów z HIV	Konsensus ekspertów poparty dowodami naukowymi	U pacjentów z potwierdzoną infekcją HIV nie jest rekomendowane rutynowe stosowanie profilaktyki VOR przeciw kandydozom. Stosowanie rutynowej profilaktyki kandydoz u pacjentów z HIV może powodować wystąpieniem oporności na leczenie.
British Committee for Standards in Haematology (BCSH), 2010	Postępowanie w przypadku inwazyjnych infekcji grzybiczych w trakcie terapii pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego	Konsensus komitetu BCSH poparty dowodami naukowymi	Wytyczne odnoszą się do leczenia inwazyjnych infekcji grzybiczych u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego. Zaleca się stosowanie profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych itraconazolem lub posakonazolem, które wykazały wyższą skuteczność niż flukonazol. Nie istnieją wystarczające dane, aby ocenić skuteczność worykonazolu w profilaktyce.
Greater Manchester Medicines Management Group (GMMMG), Anglia, 2010	Worykonazol i posakonazol w leczeniu i prewencji inwazyjnej aspergilozy	Konsensus ekspertów grupy GMMMG w sprawie właściwego stosowania leków oparty na analizie efektywności kosztów, jakości, równości i bezpieczeństwa pacjentów.	Zaleca się stosowanie VOR, jako opcji terapeutycznej w leczeniu lub profilaktyce (u pacjentów z obniżoną odpornością) inwazyjnej aspergilozy i u pacjentów z nietolerancją lub brakiem odpowiedzi na leczenie itraconazolem lub amfoterycyną. VOR powinien być wprowadzony do terapii przez lekarza specjalizującego się w leczeniu aspergilozy, w związku z tym nie należy go podawać pacjentom w ramach podstawowej opieki zdrowotnej.
Infectious diseases society of America, USA IDS 2009	Leczenie kandydozy – wytyczne praktyki klinicznej	Konsensus ekspertów oparty na wiarygodnych dowodach naukowych.	Zaleca się profilaktykę zakażeń grzybiczych u pacjentów po przeszczepieniu organów wewnętrznych, hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii medycznej, z neutropenią i otrzymujących chemioterapię, oraz poddawanych HSCT. Wytyczne nie wymieniają worykonazolu.
Slavin 2008	Postępowanie w przypadku inwazyjnych infekcji grzybiczych w trakcie terapii pacjentów z nowotworami układu	Opinia ekspercka poparta dowodami naukowymi	Zaleca się stosowanie profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów poddawanych allo-HSCT, jednakże wytyczne nie zalecają stosowania worykonazolu z uwagi na interakcję worykonazolu z innymi lekami. Worykonazol oraz inne leki przeciwgrzybicze z grupy azoli są rekomendowane we wtórnej profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
	krwiotwórczego		
Lehrmbecher 2008	Aktualna praktyka profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów pediatrycznych i dorosłych z niedoborami odporności	Konsensus ekspertów oparty na wiarygodnych dowodach naukowych. Schematy leczenia stosowane w University Hospital of Frankfurt	Worikonazol stosowany jest u pacjentów pediatrycznych z niedoborami odporności (nowotwory układu krwiotwórczego, zespoły mielodysplastyczne).
Infectious diseases society of America, USA IDS 2008	Leczenie aspergilozy – wytyczne praktyki klinicznej	Konsensus ekspertów oparty na wiarygodnych dowodach naukowych.	Zaleca się profilaktykę zakażeń grzybiczych z użyciem posakonazolu u pacjentów po HSCT, u których wystąpiła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi i którzy znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia inwazyjnej aspergilozy (siła rekomendacji AI). Wytyczne nie odnoszą się do stosowania worykonazolu.
Blue Cross Blue Shield of Western New York (BCBS), USA, 2007	Terapia lekami: Lamisil, Sporanox, Penlac, Vfend	Konsensus ekspertów komitetu BCBS oparty na wiarygodnych dowodach naukowych i dostępnych wytycznych praktyki klinicznej	Nie zaleca się stosowania worykonazolu w profilaktyce zakażeń grzybiczych.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Do momentu przekazania raportu otrzymano jedną opinię ekspercką, którą przedstawiono poniżej

Tabela 11. Opinie konsultantów w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych worykonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Ekspert	Opinia
Dr hab. n. med. Małgorzata Pac, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej – województwo mazowieckie	Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych dla chorych z pierwotnymi niedoborami odporności i wysokim ryzykiem inwazyjnych zakażeń grzybiczych U chorych z pierwotnymi niedoborami odporności, w tym przede wszystkim z ciężkim złożonym niedoborem odporności, przewlekłą chorobą ziarniniakową, złożonymi niedoborami odporności, zespołem Hiper-IgE ryzyko wystąpienia inwazyjnej grzybicy jest bardzo wysokie. Wynika ono z wrodzonego defektu odporności typu komórkowego (brak limfocytów T) oraz zaburzeń fagocytarnych, odpowiedzialnych za walkę z infekcjami grzybiczymi. Podobne ryzyko dotyczy dzieci i dorosłych poddawanych chemioterapii czy sterydoterapii z powodu białaczek, transplantacjom macierzystych komórek krwiotwórczych czy narządowym. Międzynarodowe towarzystwa naukowe hematologiczne i transplantologiczne od lat rekomendują stosowanie leków przeciwgrzybiczych w profilaktyce (ECIL). Należą do nich nowoczesne stosowane doustnie azole, takie jak pozakonazol czy worykonazol. Choć są droższe niż standardowe azole (np.itrakonazol), to w porównaniu z nimi znacznie obniżają ryzyko inwazyjnego zakażenia grzybiczego, i jak wynika z analiz prowadzonych m.in. w Niemczech, Francji czy Holandii stosowanie ich jest w efekcie tańsze niż podawanie leków starszej generacji.
	Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (wraz z podaniem wskazań): Częstość występowania pierwotnych niedoborów odporności (PNO) jest niedoszacowana. Z informacji Polskiej Grupy Roboczej ds. Pierwotnych Niedoborów Odporności w roku 2014 rozpoznano ogółem około 700 nowych przypadków PNO (dane przedstawione na spotkaniu Grupy – październik 2014). Około 10% z tej grupy stanowią niedobory odporności predysponujące do ciężkich zakażeń grzybiczych, w tym wywołanych przez <i>Aspergillus</i> i wymagających profilaktyki. Inwazyjna grzybica jest bezpośrednim zagrożeniem życia. Zbyt późno rozpoznana stwarza duże problemy terapeutyczne, zwłaszcza gdy dochodzi do zajęcia ośrodkowego układu nerwowego czy płuc.
	Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia medyczna jest obecnie stosowana (wraz z podaniem wskazań): W chwili obecnej u żadnego z chorych z PNO nie jest stosowana profilaktyka worykonazolem. U większości stosowany jest itrakonazol, a w niektórych sytuacjach, zgodnie z refundacją w przewlekłej chorobie ziarniniakowej oraz po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych w przebiegu ciężkiego złożonego niedoboru odporności, posakonazol.
	Roczna liczebność populacji w Polsce (wraz z podaniem wskazań), w której oceniana technologia będzie stosowana, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją: W przypadku objęcia worykonazolu refundacją – lek mógłby znaleźć zastosowanie u około 30-50 chorych rocznie.
	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce : Obecnie w profilaktyce zakażeń grzybiczych stosowany jest itrakonazol. U niektórych chorych (4-7), zgodnie z wprowadzoną niedawno refundacją zalecany jest posakonazol
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją: W przypadku wprowadzenia wnioskowanej technologii, objętej refundacją zastąpi ona częściowo profilaktykę itrakonazolem. Należy zwrócić uwagę na różnorodność pierwotnych niedoborów odporności oraz różne czynniki etiologiczne zakażeń grzybiczych w tych	

	niedoborach. Każdy chory z PNO wymaga indywidualnej oceny i doboru leków.
	Najtańsza technologia stosowana w Polsce: Obecnie najtańszy jest itraconazol. Jednak część chorych pomimo takiej profilaktyki rozwija zakażenia grzybicze, m.in. wywołane przez <i>Aspergillus</i> i wymaga długotrwałego, znacznie kosztowniejszego leczenia (doświadczenia własne).
	Najsukuteczniejsza technologia wśród stosowanych w Polsce: W chwili obecnej za najskuteczniejszą formę profilaktyki uważa się posakonazol i worykonazol. Dobór leku odbywa się indywidualnie dla każdego chorego (doniesienia ustne).
	Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce: Worykonazol, posakonazol, itraconazol.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, nie odnaleziono jakichkolwiek technologii medycznych refundowanych we wnioskowanym wskazaniu.

4. Analiza kliniczna

4.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (20.11.2015). Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne i badania typu case series (niekomparatywne) oceniające analizowaną interwencję.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych, przez dwóch niezależnych analityków, osiągnięto odsetek zgodności na poziomie 95%. W sytuacji spornej wybór rozstrzygany był na drodze konsensusu. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

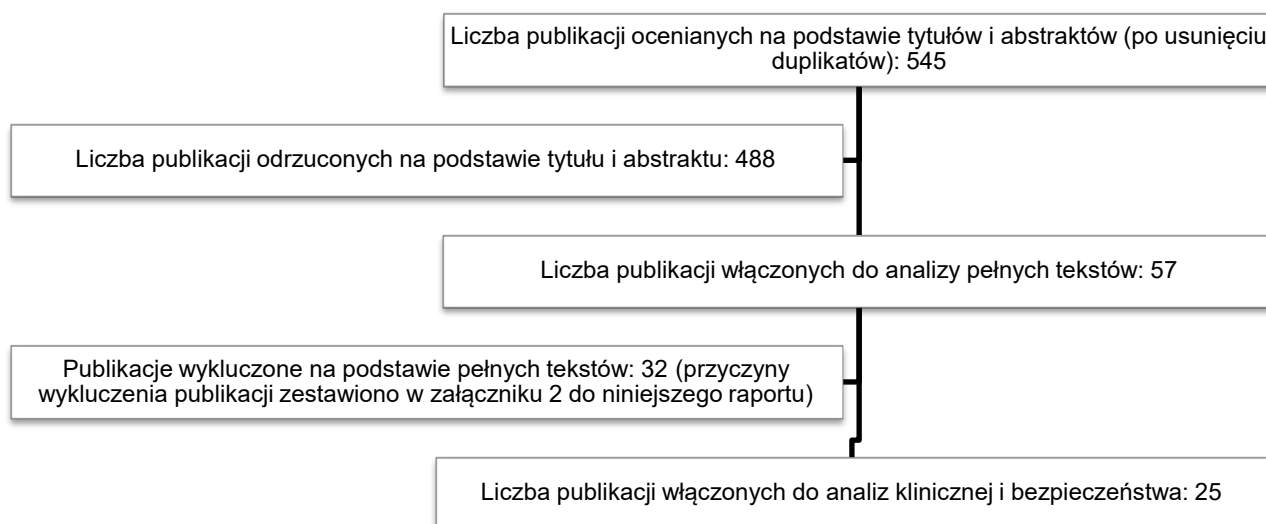
Tabela 12. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<u>Populacja</u> : pacjenci wymagający leczenia profilaktycznego zakażeń grzybiczych z niedoborami odporności	-
<u>Interwencja</u> : worykonazol	-
<u>Komparator</u> : dowolny	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
Rodzaj badania: - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.

Opis	Komentarz
Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.	
Punkty końcowe: Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-

Kwerendy i wyniki przeszukiwania zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 1. Diagram PRISMA.



Dodatkowo w celu weryfikacji liczby badań klinicznych z zastosowaniem worykonazolu przeszukano w dniu 26.11.2015 r. bazę danych ClinicalTrials.gov. Jako słowa kluczowe wykorzystano *voriconazole*. Odnaleziono 125 rekordów dotyczących badań dotyczących oceny skuteczności worykonazolu. Zestawienie zamieszczono w załączniku do niniejszego raportu.

4.2. Analiza skuteczności

Poniższa ocena dotyczy worykonazolu (VOR) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 przeglądy systematyczne (Gotszhe 2014, Jorgensen 2014, Freemantle 2001, Robenstok 2007) uwzględniające profilaktykę leczenia zakażeń grzybiczych, w ramach których nie odnaleziono badań RCT dotyczących stosowania worykonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności.

Tabela 13. Zakresy odnalezionych przeglądów systematycznych,.

Badanie	Kryteria selekcji	Opis
Gotszhe 2014 (przegląd grupy Cochrane)	Populacja: chorzy na raka z występującą neutropenią Interwencja: amfoterycyna B, flukonazol, ketokonazol, m konazol, itraconazol, worykonazol Komparatory: brak leczenia, placebo Punkty końcowe: dowolne Metodyka: włączono badania RCT, analiza ilościowa	Cel przeglądu: ocena skuteczności stosowania (leczenie, terapia empiryczna, profilaktyka) leków przeciwgrzybiczych u pacjentów z chorobą nowotworową z występującą neutropenią Nie odnaleziono badań dotyczących worykonazolu spełniających kryteria włączenia do przeglądu.
Jorgensen 2014 (przegląd grupy Cochrane)	Populacja: chorzy na raka z występującą neutropenią Interwencja: worykonazol Komparatory: amfoterycyna B, flukonazol Punkty końcowe: dowolne	Cel przeglądu: Porównanie skuteczności/bezpieczeństwa stosowania worykonazolu vs amfoterycyny B i flukonazolu w profilaktyce i leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z chorobą nowotworową z występującą neutropenią. W zakresie profilaktyki, do przeglądu włączono jedno badanie RCT (Wingard 2010) dotyczące zakażeń grzybiczych u

	Metodyka: włączono badania RCT, analiza jakościowa	pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (wskazanie rejestracyjne).
Freemantle 2001	Populacja: pacjenci z chorobą nowotworową Interwencja: amfoterycyna B, flukonazol, itraconazol, worykonazol, kaspofungin, posakonazol, mykafungina Komparatory: brak leczenia, placebo, inne leki przeciwgrzybicze Punkty końcowe: dowolne Metodyka: włączono badania RCT, analiza ilościowa	Cel przeglądu: ocena skuteczności stosowania leków przeciwgrzybiczych w leczeniu oraz leczeniu wyprzedzającym (pre-emptive therapy). W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań RCT dotyczących worykonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Do przeglądu włączono jedno badanie RCT oceniające skuteczność VOR vs amfoterycyna w terapii empirycznej (Walsh 2002).
Robensthok 2007	Populacja: pacjenci z chorobą nowotworową Interwencja: leki przeciw grzybicze Komparatory: brak leczenia, placebo, inne leki przeciwgrzybicze Punkty końcowe: dowolne Metodyka: włączono badania RCT, analiza ilościowa	Cel przeglądu: ocena skuteczności leków przeciwgrzybiczych stosowanych w profilaktyce zakażeń grzybiczych u pacjentów z chorobą nowotworową (po chemioterapii lub przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, bez występującej gorączki). W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań RCT dotyczących worykonazolu w ocenianych wskazaniach. Odnaleziono jedynie abstrakt konferencyjny odnoszący się do profilaktycznego stosowania VOR u pacjentów z AML (Cornely 2006)

Uwagi: Odnaleziono badania RCT (Wingard 2010, Marks 2011, Cordonnier 2010) oceniające skuteczność stosowania profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Przyjmując założenie, iż stanowi ono wskazanie rejestracyjne (CHPL produktu Voriconazol Polpharma 2015) powyższe badania zostały wyłączone z niniejszego opracowania.

Ostatecznie do analizy skuteczności włączono:

- 3 badania RCT: Madahaniya 2011, Mattiuzzi 2011, Vehreschild 2007
- 9 badań retrospektywnych: Pieper 2015, Liu 2014, Yunus 2014, Baretto 2013, Heng 2013, Pieper 2012, Amanda-Rajah 2012, Chabrol 2009, Husain 2006.

Badania RCT

Tabela 14. Opis badania Madahaniya 2011

Badanie	Madahaniya 2011
Cel badania	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania worykonazolu vs amfoterycyny B w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z ostrą białaczką (ostrą białaczką mieloblastyczną oraz ostrą białaczką limfoblastyczną)
Typ badania	Pilotażowe, randomizowane, otwarte, jednośrodkowe
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
Kryteria włączenia	Pacjenci ≤ 15 r.ż. ze zdiagnozowaną ostrą białaczką przed rozpoczęciem chemioterapii indukcyjnej
Metodyka badania	
Miejsce badania	Nie sprecyzowano
Okres obserwacji	7 dni po zakończeniu profilaktyki
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Skuteczność: Niepowodzenie profilaktyki przeciwgrzybiczej rozumianej, jako rozpoczęcie terapii z zastosowaniem pełnej dawki leku przeciwgrzybiczego w leczeniu potwierdzonej/ prawdopodobnej/możliwej lub podejrzanej infekcji grzybiczej. Jako skuteczne zakończenie profilaktyki przeciwgrzybiczej określono osiągnięcie liczby neutrofilii (ANC) > 1000 / mm ³ w ciągu 3 kolejnych dni lub zakończenie chemioterapii indukcyjnej. Bezpieczeństwo: przerwanie leczenia w wyniku wystąpienia toksyczności leku
Źródła finansowania, konflikt interesów	Nie sprecyzowano
Charakterystyka populacji	
Liczba pacjentów	100 (VOR:50 pacjentów, AMF: 50 pacjentów)
Mediana wieku (lata)	VOR: 5,5 (1,5–15), AMF: 9 (2–15)
Kobiety / mężczyźni	VOR: 37/13, AMF : 38/12
Charakterystyka procedur / schemat leczenia	

Badanie	Madahaniya 2011
Interwencja	worykonazol (doustnie, 6 mg/kg – 2 dawki inicjujące, następnie 4 mg/kg 2xdobę)
Komparator	Amfoterycyna B (dożylnie, 0,5 mg/kg/dobę)
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> - Mediana czasu trwania leczenia profilaktycznego wyniosła odpowiednio 27,6 +/- 6,49 dni w grupie VOR vs 24,1 +/- 8,68 w grupie AMF (p=0,02) - Ogółem 69/100 (69 %) pacjentów z powodzeniem zakończyło leczenie profilaktyczne. Nie odnotowano różnic i.s. między ocenianymi grupami VOR vs AMF (36/50 vs 22/50). - Niepowodzenie profilaktyki odnotowano u 14/50 pacjentów w grupie VOR (przyczyny (liczba pacjentów): mukormykoza (1), infekcja grzybicza (1), rozpoczęcie przeciwgrzybiczej terapii empirycznej (11), wycofanie z badania z powodu wystąpienia hepatotoksyczności (1)) oraz 17/50 w grupie AMF (infekcje grzybicze (3), rozpoczęcie przeciwgrzybiczej terapii empirycznej (13), wycofanie z badania z powodu trudności podania (1)). Nie odnotowano i.s. (p=0,66). - Nie odnotowano różnic i.s. w ocenie występowania infekcji grzybiczych. - Odnotowano wystąpienie po 1 zgonie w grupach VOR i AMF. - Odnotowano i.s. różnicę (p<0,01) w występowaniu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem VOR vs AMF (6% vs 30%) na korzyść VOR oraz w ocenie występowania zdarzeń niepożądanych na pacjenta (p<0,0001). - Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w grupie VOR należały: nudności (44%), wymioty (18%), ból w podbrzuszu (28%), wysypka skórna (10%).

Tabela 15. Opis badania Mattiuzzi 2011

Badanie	Mattiuzzi 2011
Cel badania	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania worykonazolu (VOR) vs itrakonazolu (ITR) w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z białaczką
Typ badania	Randomizowane, otwarte, jednośrodkowe
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
Kryteria włączenia	Pacjenci ≥ 18 r.ż. z nowo diagnozowaną ostrą białaczką mieloblastyczną (AML) oraz pacjenci wysokiego ryzyka z zespołem mielodysplastycznym (MDS) podczas trwania chemioterapii indukcyjnej.
Metodyka badania	
Miejsce badania	USA
Mediana czasu trwania profilaktyki	VOR: 21 dni (2–35), ITR: 20 (1–36)
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Powodzenie (zakończenie) prowadzonej profilaktyki przeciwgrzybiczej, bez wystąpienia infekcji
Źródła finansowania, konflikt interesów	Nie sprecyzowano
Charakterystyka populacji	
Liczba pacjentów (ostatecznie włączonych do oceny)	123 (VOR: 71 pacjentów, ITR: 52 pacjentów)
Mediana wieku (lata)	VOR: 59 (23–83), ITR: 60 (21–80)
Kobiety / mężczyźni	VOR: 26/45, ITR: 19/33
Charakterystyka procedur / schemat leczenia	
Interwencja	worykonazol (400 mg dożylnie co 12 h (2 dawki), a następnie dożylnie 300 mg, 2 x dobę)
Komparator	itrakonazol (200 mg dożylnie dwa razy dziennie przez 2 dni, a następnie 200 mg codziennie)
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> - Nie odnotowano wystąpienia potwierdzonej lub możliwej infekcji grzybiczej w grupie VOR w porównaniu do 2/52 (4%) raportowanych w grupie ITR (brak różnic i.s. p=0,17). - Konieczność rozpoczęcia terapii empirycznej z powodu wystąpienia utrzymującej się gorączki lub nacieków płucach wystąpiła u 21 (30%) pacjentów z grupy VOR oraz 20 (38%) z grupy ITR (brak i.s., p=0,704). - Odnotowano wystąpienie 6 zgonów w grupie VOR vs 6 w grupie ITR (brak różnic i.s., p=0,792) - U 15/71 pacjentów z grupy VOR oraz u 6/52 z grupy ITR przerwano leczenie w wyniku wystąpienia działań niepożądanych (brak różnic i.s., p=0,23) - U 4 pacjentów w grupie VOR odnotowano wystąpienie hiperbilirubinemii (stopień 2 lub 3), u 2 podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (stopień 3), u 7 pacjentów wystąpiły halucynacje

Tabela 16. Opis badania Vehreschild 2007

Badanie	Vehreschild 2007
Cel badania	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa worykonazolu stosowanego w profilaktyce podczas chemioterapii indukcyjnej u pacjentów z ostrą białaczką mielodysplastyczną (zapobieganie występowaniu nacieków zapalnych w płucach) w porównaniu do placebo

Badanie		Vehreschild 2007
Typ badania	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania		
Kryteria włączenia	Pacjenci powyżej 18 r.ż. z nowo rozpoznaną lub nawrotową, wtórną AML rozpoczynający chemioterapię indukcyjną.	
Metodyka badania		
Miejsce badania	Niemcy	
Okres obserwacji	4 tyg. (Badanie przerwano przedwcześnie, gdy w innym badaniu wykazano redukcję śmiertelności w związku z zastosowaniem posakonazolu w profilaktyce zakażeń grzybiczych, dalszą randomizację względem grupy placebo uznano za nieetyczną).	
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Częstość występowania nacieków w płucach, oceniana w diagnostyce obrazowej do 21 dnia po indukcyjnej chemioterapii.	
Drugorzędowy punkt końcowy	Częstość występowania infekcji, czas trwania pobytu w szpitalu, czas trwania leczenia przeciwgrzybiczego, czas wystąpienia gorączki, bezpieczeństwo stosowania	
Źródła finansowania, konflikt interesów	Pfizer GmbH, określono zakresy konfliktu interesów	
Charakterystyka populacji		
Liczba pacjentów	25 (VOR: 10 pacjentów, PLC: 15 pacjentów)	
Średnia wieku (lata)	VOR: 53 +/- 21 (18–73), PLC: 54 +/- 17 (18–73)	
Kobiety / mężczyźni	VOR: 2/8, PLC: 6/9	
Charakterystyka procedur / schemat leczenia		
Interwencja	worykonazol (200 mg, 2 x dobę), podawany do momentu wykrycia nacieków lub zaniku neutropenii, wystąpienia konieczności włączenia systemowej terapii przeciwgrzybiczej, maksymalny czas stosowania profilaktyki: 21 dni	
Komparator	placebo	
Średni okres stosowania profilaktyki (w dniach)	VOR: 15,8 +/- 4,4 (9–21), PLC: 11,3 +/- 3,4 (6–7)	
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> - Do 21 dnia trwania chemioterapii indukcyjnej nie odnotowano występowania nacieków w grupie VOR (0%). Nacieki zidentyfikowano u 5 (33%) pacjentów w grupie PLC (P=0,06). - Średni czas do wystąpienia gorączki wyniósł odpowiednio 6,3 dnia w grupie VOR względem 6,7 w grupie PLC. 0.82 - Średni okres pobytu w szpitalu wynosił odpowiednio 31,9 dni oraz 37,3 dni w grupie VOR oraz PLC (P=0,09). - u 4 pacjentów w grupie PLC wystąpił rozwój kandydozy wątroby i śledziony (p=0,07). - Podczas okresu leczenia wystąpienie nowych infekcji odnotowano odpowiednio 1 pacjenta w grupie VOR vs 5 w grupie PLC (p=0,17). - Nie odnotowano zgonów w grupie VOR, 2 pacjentów zmarło w grupie PLC. - Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały (VOR vs PLC) : biegunka (3 vs 5) oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (3 vs 5) 	
Ograniczenia	Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena występowania nacieków w płucach (surogaty punkt końcowy), mała liczebność próby, badanie przerwano po krótkim okresie obserwacji	

Badania retrospektywne

Pieper 2015, Pieper 2012

Retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe badanie oceniające skuteczność profilaktyki pierwotnej worykonazolem u pacjentów pediatrycznych z obniżoną odpornością. Do badania włączono 107 pacjentów (w wieku od 2–18 lat) z: zaburzeniami hematologicznymi (85 pacjentów, 42 po allogenicznym przeszczepie HSCT), pierwotnym niedoborem odporności (9), chorobami metabolicznymi (5), guzami litymi (5), AIDS (4), u których stosowano worykonazol (252 kursy leczenia) w celu leczenia możliwej (12 kursów), udowodnionej/podejrzewanej (25) inwazyjnej infekcji grzybiczej lub w profilaktyce pierwszorzędowej (127 kursów) oraz drugorzędowej (79 kursów), w terapii empirycznej (9). Worykonazol podawano doustnie (205 kursów) lub dożylnie (47 kursów).

Mediana dawki podtrzymującej worykonazolu wyniosła 5,9 mg/kg x dobę (zakres 2,2–22,0), mediana okresu leczenia – 65 dni. Zastosowanie w profilaktyce stanowiło główny zakres stosowania worykonazolu (81,7% kursów). Odpowiedź na leczenie u pacjentów otrzymujących worykonazol w profilaktyce pierwotnej i wtórnej osiągnięto odpowiednio u 112 i 69 pacjentów. W grupie pacjentów stosujących profilaktykę 3 pacjentów zmarło w wyniku pierwotnej choroby, u 13 pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane, które były co najmniej prawdopodobnie związane ze stosowaniem worykonazolu i spowodowały przerwanie leczenia. Przeżycie

całkowite w całej ocenianej populacji wyniosło 97,6% na końcu okresu leczenia oraz 92,1% po zakończeniu leczenia.

Zdarzenia niepożądane obserwowano podczas 167/252 kursy. Wzrost stężenia transaminaz wątrobowych, bilirubiny, fosfatazy zasadowej, występowanie wykwitów skórnych oraz neurologicznych zdarzeń niepożądanych obserwowano odpowiednio przy 53,5%, 23,6%, 10,9%, 5,6% i 4,4% kursów VOR. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły podczas 18 kursów (7,1%). Na końcu terapii poziom fosfatazy zasadowej, transaminazy oraz bilirubiny był nieznacznie podwyższony ($p < 0.01$).

Liu 2014

Retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe badanie oceniające skuteczność profilaktyki wtórnej worykonazolem u pacjentów z nowotworami hematologicznymi i historią inwazyjnej infekcji grzybiczej. Do badania włączono 164 pacjentów leczonych w Chinese PLA General Hospital pomiędzy styczniem 2008 a styczniem 2013. Mediana wieku pacjentów wyniosła 38 lat (zakres: 6–81 lat). U większości pacjentów (90%) zdiagnozowano ostrą białaczkę. Profilaktykę wtórną stosowano u: 45 pacjentów – worykonazolem, 22 pacjentów – itraconazolem, 10 pacjentów – amfoterycyną B, 44 pacjentów kaspofunginą. U pozostałych pacjentów nie stosowano profilaktyki lekami przeciwgrzybiczymi (43 pacjentów).

Odsetek rozwinięcia powtórnej inwazyjnej infekcji grzybiczej wyniósł dla poszczególnych interwencji: 20,0% dla worykonazolu, 27,3% dla itraconazolu, 10% dla amfoterycyny B i 9,1% dla kaspofunginy. W grupie pacjentów, u których nie stosowano profilaktyki powtórna inwazyjna infekcja grzybicza wystąpiła u 46,5% pacjentów. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy poszczególnymi interwencjami dla tego punktu końcowego.

Husain 2006

Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie oceniające skuteczność pierwotnej i wtórnej profilaktyki worykonazolem u pacjentów po przeszczepie płuc. Do analizy włączono 95 pacjentów, z których u 30 stosowano profilaktykę wtórną celowaną z zastosowaniem flukonazolu, itraconazolu lub amfoterycyny B. A u kolejnych 65 pacjentów stosowano worykonazol (dożylnie).

Odsetek pacjentów, u których zdiagnozowano wystąpienie inwazyjnej aspergilozy w 1 roku obserwacji wyniósł 1,5% (1/65) w grupie worykonazolu oraz 23% (7/30) w grupie profilaktyki celowanej. Różnica wyników wyniosła 21,5% (95%CI: 9,0–25,8%). OR dla rozwinięcia infekcji grzybiczej wyniósł 0,08 (95%CI: 0,01–0,63) w grupie worykonazolu oraz 6,69 (95%CI: 1,29–34,72). Co najmniej trzykrotne podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych obserwowano u 37–60% pacjentów z grupy worykonazolu oraz u 15–41% pacjentów z grupy profilaktyki celowanej. 14% pacjentów z grupy worykonazolu oraz 8% pacjentów z grupy profilaktyki celowanej przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych.

Ponadto odnaleziono 5 badań niekomparatywnych/badań retrospektywnych (Yunus 2014, Baretto 2013, Heng 2013, Ananda-Rajah 2012, Chabrol 2009), w których oceniano skuteczność worykonazolu u pacjentów z ostrą białaczką szpikową/ ostrą białaczką mielodysplastyczną, w przypadku, których odstąpiono od szczegółowego opisu wyników z uwagi na odnalezienie badań wyższej jakości, tj. kontrolowanych randomizowanych badań klinicznych (RCT). Odnaleziono również 2 publikacje (Marciano 2015, Baldassarre 2008) dotyczące profilaktyki worykonazolem zakażeń grzybiczych u pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową jednakże lek był stosowany u niewielu pacjentów (poniżej 5%) – odstąpiono od szczegółowego przedstawiania tych danych.

4.3. Bezpieczeństwo

Do analizy bezpieczeństwa włączono dodatkowo 9 publikacji (niewielkie badania kliniczne oceniające bezpieczeństwo worykonazolu lub badania kliniczne oceniające bezpieczeństwo oraz skuteczność worykonazolu na podstawie surogatowych punktów końcowych), na podstawie, których możliwe są następujące wnioski:

- Stosowanie profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia mukormykozy (Marty 2004, Siwek 2004b, Kontoyiannis 2005, Bethge 2005, Schalk 2006, Park 2006).
- Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych zaliczono:
 - zaburzenia czynności wątroby (Mori 2015, Michael 2010, Gorski 2011),
 - fototoksyczność (Mori 2015).

4.3.1. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL)

Profil bezpieczeństwa worykonazolu oparty jest na zintegrowanej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u ponad 2000 pacjentów (1655 pacjentów w badaniach działania leczniczego). Stanowi to bardzo zróżnicowaną populację obejmującą pacjentów z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego, pacjentów zakażonych wirusem HIV z kandydozą przełyku i opornymi zakażeniami grzybiczymi, pacjentów z kandydemią i aspergilozą bez równoczesnej neutropenii i zdrowych ochotników. U 561 pacjentów worykonazol podawany był ponad 12 tygodni, a 136 pacjentów przyjmowało worykonazol ponad 6 miesięcy.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaburzenia widzenia, gorączka, wysypka, wymioty, nudności, biegunka, ból głowy, obrzęki obwodowe i ból brzucha.

Nasilenie tych reakcji niepożądanych było przeważnie łagodne lub umiarkowane. Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic, analizując dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w zależności od wieku, rasy i płci.

Ze względu na to, że większość badań miało charakter otwarty, w poniższej tabeli podano wszystkie rodzaje zdarzeń niepożądanych, grupując je według układów, narządów i częstości występowania. Częstość występowania przedstawiono w sposób następujący: Bardzo często (>1/10); Często (>1/100 do <1/10); Niezbyt często (>1/1000 do <1/100); Rzadko (>1/10 000 do <1/1000); Bardzo rzadko (<1/10 000); Częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 17. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych worykonazolem

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Zapalenie żołądka i jelit, choroby grypopodobne
Rzadko	Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, plamica
Niezbyt często	Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, agranulocytoza, limfadenopatia, eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	Zapalenie zatok
Niezbyt często	Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	Niedoczynność nadnerczy
Rzadko	Nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Hipoglikemia, hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne	
Często	Depresja, omamy, lęk
Rzadko	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy
Często	Zawroty głowy, uczucie splątania, drżenie, pobudzenie, parestezje
Niezbyt często	Obrzęk mózgu, ataksja, podwójne widzenie, uczucie zawrotów głowy, niedoczulica
Rzadko	Drgawki, encefalopatia, zespół Guillain-Barre, objawy pozapiramidowe, neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	
Bardzo często	Zaburzenia widzenia (w tym nieostre widzenie (patrz punkt 4.4), chromatopsja, światłowstręt)
Niezbyt często	Tarcza zastoinowa (patrz punkt 4.4), choroby nerwu wzrokowego (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, patrz punkt 4.4), oczopląs, zapalenie twardówki, zapalenie brzegów powiek
Rzadko	Zanik nerwu wzrokowego, krwotok do siatkówki, rotacyjne ruchy gałki ocznej, zmętnienie rogówki
Zaburzenia ucha i błędnika	
Rzadko	Niedosluch, szum w uszach
Zaburzenia serca	

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane leku
Bardzo często	Obrzęk obwodowy
Niezbyt często	Migotanie komór, arytmia komorowa, omdlenia, arytmia nadkomorowa, tachykardia nadkomorowa, tachykardia, bradykardia
Rzadko	<i>Torsades de pointes</i> , tachykardia komorowa, całkowity blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, rytm węzłowy
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Zakrzepowe zapalenie żył, niedociśnienie, zapalenie żył
Rzadko	Zapalenie naczyń chłonnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Ostry zespół zaburzeń oddechowych, obrzęk płuc, zespół zaburzeń oddechowych, ból w klatce piersiowej
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka
Niezbyt często	Zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, zapalenie dwunastnicy, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, obrzęk języka, niestrawność, zaparcia
Rzadko	Zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Żółtaczką, żółtaczką cholestatyczną
Niezbyt często	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa
Rzadko	Śpiączka wątrobowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka
Często	Złuszczające zapalenie skóry, obrzęk twarzy, reakcje fototoksyczne, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka plamista, wysypka grudkowa, zapalenie czerwieni warg, świąd, łysienie, rumień
Niezbyt często	Zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na lek, łuszczyca
Rzadko	Martwica toksyczna naskórka, rumień wielopostaciowy, toczeń rumieniowaty przewlekły, pseudoporfiria
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej	
Często	Ból pleców
Niezbyt często	Zapalenie stawów
Rzadko	Wzmoczone napięcie
Częstość nieznana	Zapalenie okostnej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Ostra niewydolność nerek, krwiomocz
Niezbyt często	Białkomocz, zapalenie nerek
Rzadko	Martwica cewek nerkowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Gorączka
Często	Reakcje w miejscu wkłucia/zapalenia, dreszcze, osłabienie
Badania diagnostyczne	
Często	Zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby (w tym: AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa, GGTP, LDH, bilirubina), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Niezbyt często	Wydłużenie odstępu QT w EKG, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia związane ze stosowaniem worykonazolu występują bardzo często. W badaniach klinicznych, zarówno krótko- jak i długoterminowych, takie objawy jak: zmieniona/wzmoczona percepcja wzrokowa, nieostre widzenie, zmieniona percepcja kolorów czy światłowstręt występowały u około 30% pacjentów leczonych worykonazolem. Zaburzenia wzroku są przemijające i w pełni odwracalne, w większości ustępują samoistnie w ciągu 60 minut, nie obserwowano istotnych klinicznie, długotrwałych zaburzeń widzenia.

Nasilenie objawów zmniejsza się z podaniem kolejnych dawek. Zaburzenia widzenia mają zwykle charakter łagodny. Rzadko powodowały przerwanie terapii i zwykle nie wiązały się z nimi długotrwałe następstwa. Zaburzenia widzenia mogą być związane z dużymi stężeniami worykonazolu w osoczu i (lub) większymi dawkami.

Mechanizm działania jest nieznan, jednak miejsce działania znajduje się najprawdopodobniej w siatkówce. W przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach badaniu oceniającym wpływ worykonazolu na czynność siatkówki, worykonazol powodował spadek amplitudy fali elektroretinogramu (ERG). Badanie ERG dokonuje pomiaru impulsów elektrycznych w siatkówce. Zmiany ERG nie pogłębiały się podczas 29-dniowego leczenia worykonazolem i były w pełni odwracalne po odstawieniu leku.

Reakcje skórne

W badaniach klinicznych reakcje skórne u pacjentów leczonych worykonazolem były częste, jednak z reguły dotyczyło to pacjentów z inną ciężką chorobą podstawową i otrzymujących równocześnie wiele innych produktów leczniczych. Wysypka w większości przypadków była łagodna lub umiarkowanie nasiloną. Podczas leczenia worykonazolem rzadko występowały poważne reakcje skórne, w tym: zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka i rumień wielopostaciowy.

W przypadkach wystąpienia wysypki pacjenci powinni być dokładnie monitorowani i w razie nasilenia zmian terapia worykonazolem powinna być przerwana. Obserwowano także reakcje nadwrażliwości na światło, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii.

Testy czynności wątroby

W badaniach klinicznych ogólna częstość występowania klinicznie istotnych zmian aktywności aminotransferaz u pacjentów leczonych worykonazolem wyniosła 13,4% (200/1493 pacjentów). Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby mogą być związane ze zwiększonym stężeniem leku w osoczu i (lub) dużymi dawkami. Większość nieprawidłowych wyników testów czynności wątroby ustępowała podczas terapii, w części przypadków bez konieczności zmiany dawki leku, w innych zaś po zmniejszeniu dawek aż do odstawienia leku łącznie.

Stosowanie worykonazolu u pacjentów z inną, ciężką chorobą podstawową było niekiedy związane z występowaniem poważnego uszkodzenia wątroby. Były to przypadki żółtaczk, rzadko zapalenia wątroby i niewydolności wątroby prowadzącej do śmierci.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu było badane u 285 dzieci w wieku od 2 do <12 lat, leczonych worykonazolem w ramach badań farmakokinetycznych (127 dzieci) oraz programach leku ostatniej szansy (ang. „compassionate use” – 158 dzieci). Profil działań niepożądanych u tych 285 dzieci był podobny jak u dorosłych, pomimo iż dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu sugerują, że reakcja skórna (zwłaszcza rumień) może częściej występować u dzieci niż u osób dorosłych. U 22 pacjentów w wieku poniżej 2 lat, którzy otrzymywali worykonazol w ramach programu ostatniej szansy („compassionate use”), odnotowano następujące działania niepożądane: reakcje nadwrażliwości na światło (1), zaburzenia rytmu serca (1), zapalenie trzustki (1), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (1), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1), wysypkę (1) i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (1). Nie można wykluczyć, że wystąpiły one w związku ze stosowaniem worykonazolu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano wystąpienie zapalenia trzustki u dzieci (ChPL Voriconazol).

4.4. Ograniczenia

Głównym ograniczeniem niniejszego raportu jest szeroko określone wskazanie obejmujące różnorodne problemy zdrowotne, których wspólną cechą jest występowanie niedoborów odporności.

5. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W poniższej tabeli przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną worykonazol. Worykonazol jest obecnie finansowany w ramach katalogu chemioterapii oraz leków dostępnych w aptece na receptę.

Tabela 18. Produkty lecznicze refundowane w katalogu chemioterapii.

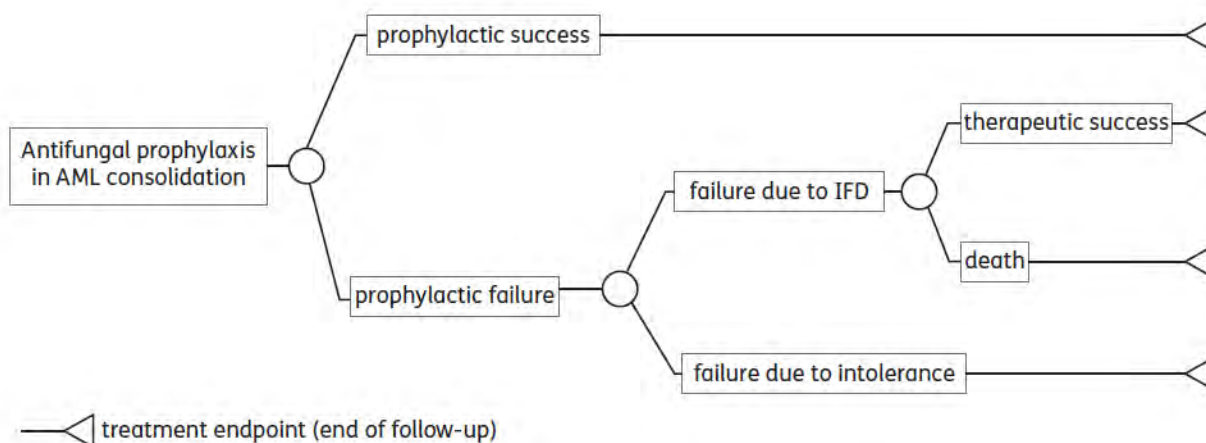
Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finans.	Zakres wskazań objętych refundacją	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją	Poziom odpłatności
Voriconazolium	Voriconazol Polpharma, tabl. powł., 200 mg, 20 szt., 5909991063177	2015-09-01	1125.1, Leki przeciwgrzybicze - pochodne triazolu - worykonazol	1944,00	2041,20	1168,02	C.0.15. We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	-	bezpłatne
	Voriconazole Accord, tabl. powł., 50 mg, 20 szt., 5909991095741	2015-11-01		278,10	292,01	292,01		-	
	Voriconazole Accord, tabl. powł., 200 mg, 20 szt., 5909991095840	2015-11-01		1112,40	1168,02	1168,02		-	
	Voriconazole Sandoz, tabl. powł., 200 mg, 28 szt., 5909991082192	2015-11-01		1944,00	2041,20	1635,23		-	

Tabela 19. Produkty lecznicze refundowane w katalogu leków dostępnych w aptece na receptę.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finans.	Zakres wskazań objętych refundacją	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją	Poziom odpłatności	Doплата pacjenta
Voriconazolium	Voriconazol Polpharma, tabl. powł., 200 mg, 20 szt., 5909991063177	2015-09-01	112.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego – pochodne triazolu – worykonazol	1944,00	2041,20	2082,90	1209,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	-	ryczałt	876,38
	Voriconazole Accord, tabl. powł., 50 mg, 20 szt., 5909991095741	2015-11-01		278,10	292,01	311,81	302,43		-		12,58
	Voriconazole Accord, tabl. powł., 200 mg, 20 szt., 5909991095840	2015-11-01		1112,40	1168,02	1209,72	1209,72		-		3,2
	Voriconazole Sandoz, tabl. powł., 200 mg, 28 szt., 5909991082192	2015-11-01		1944,00	2041,20	2090,14	1693,61		-		399,73

6. Analiza ekonomiczna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 publikację (Heng 2013) stanowiącą analizę farmakoekonomiczną oceniającą efektywność kosztową profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów z diagnozą ostrej białaczki szpikowej poddawanych chemioterapii konsolidacyjnej. W analizie porównywano efektywność kosztową profilaktyki z użyciem flukonazolu, posakonazolu oraz worykonazolu. Dane dotyczące skuteczności profilaktyki uzyskano na podstawie analizy retrospektywnej pacjentów leczonych w latach 2003–2010 w Australijskich szpitalach publicznych, dane kosztowe zbierano w roku rozliczeniowym 2011/2012. Koszty obejmowały koszty profilaktyki przeciwgrzybiczej, koszty alternatywnej profilaktyki przeciwgrzybiczej w przypadku konieczności zmiany leczenia, koszty hospitalizacji oraz koszty monitorowania i diagnozowania pacjentów. Poniżej przedstawiono strukturę modelu decyzyjnego analizy. Horyzont analizy wniósł 1 rok.



Koszty profilaktyki przeciwgrzybiczej wyniosły odpowiednio: 24 380 AU\$ dla flukonazolu, 32 799 AU\$ dla posakonazolu oraz 28 063 AU\$ dla worykonazolu. W związku z tym worykonazol wykazał niższą efektywność kosztową niż flukonazol oraz wyższą efektywność kosztową niż posakonazol.

7. Analiza wpływu na budżet

W ramach analizy wpływu na budżet zdecydowano o przedstawieniu szacowanych kosztów leku w przypadku prowadzenia profilaktyki przeciwgrzybiczej worykonazolem w przeliczeniu na jednego pacjenta. Odstąpiono od szacowania innych kosztów, oraz kosztów dla całej populacji z uwagi na: brak jednoznacznie określonej w zleceniu populacji, brak jednoznacznych wytycznych dotyczących dawkowania leku w wielu wnioskowanych problemach zdrowotnych, rekomendacje kliniczne niezalecające rutynowej profilaktyki worykonazolem w wielu problemach zdrowotnych, a dopuszczające stosowanie profilaktyki w szczególnych przypadkach z użyciem indywidualnych schematów leczenia. Dawkowanie oraz maksymalny czas stosowania ustalono zgodnie z ChPL dla wskazania profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Tabela 20. Szacowane roczne koszty płatnika publicznego na worykonazol stosowany w ramach profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych w podziale na pacjentów pediatrycznych i dorosłych.

Grupa pacjentów	Roczne zużycie worykonazolu w mg	Odpłatność płatnika publicznego za 1 mg worykonazolu / zł	Roczne koszty profilaktyki worykonazolem w przeliczeniu na 1 pacjenta
Dzieci (w wieku od 2 do <12 lat) i młodzież o małej masie ciała (w wieku od 12 do 14 lat i masie ciała <50 kg)	63 000	0,297	18 724,72
Pozostali pacjenci	72 000	0,297	21 399,69

8. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 18.11.2015, znak PLA.4600.442.2015.1.DJ (data wpływu do AOTMiT 18.11.2015), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie objęcia refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leków zawierających substancję czynną worykonazol w następującym wskazaniu pozarejestacyjnym: profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności.

Problem zdrowotny

Zespoły niedoborów odporności dotyczą głównie pierwotnych oraz wtórnych niedoborów odporności oraz chorób rozrostowych układu krwiotwórczego.

Zakażenia oportunistyczne występują u osób pozbawionych sprawności naturalnych mechanizmów odpornościowych. Są wywoływane przez drobnoustroje z grupy liczącej ponad 100 patogenów. Prawdopodobieństwo rozwoju większości zakażeń oportunistycznych jest skorelowane z postępującą degradacją układu odpornościowego.

Inwazyjne zakażenia grzybicze (IFI, ang. Invasive fungal infection) cechują się wysoką śmiertelnością. Profilaktykę zakażeń można podzielić na profilaktykę pierwotną i profilaktykę wtórną. Profilaktykę pierwotną stosuje się w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa IFI w grupie chorych wysokiego ryzyka. Celem profilaktyki wtórnej jest zapobieganie nawrotom inwazyjnego zakażenia grzybiczego lub wystąpieniu kolejnego IFI.

Technologie alternatywne

Technologie alternatywne dla worykonazolu mogą stanowić inne leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, tj.: flukonazol, posakonazol, itraconazol oraz amfoterycyna B.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analitycy AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (20.11.2015). Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. W wyniku przeszukiwania systematycznego literatury do analizy klinicznej i analizy bezpieczeństwa włączono 25 publikacji.

Odnaleziono 4 przeglądy systematyczne (Gotsche 2014, Jorgensen 2014, Freemantle 2001, Robenstok 2007) uwzględniające profilaktykę leczenia zakażeń grzybiczych, w ramach których nie odnaleziono badań RCT dotyczących stosowania worykonazolu w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności.

Ponadto do analizy włączono również 3 badania RCT: Madahaniya 2011, Mattiuzzi 2011, Vehreschild 2007 oraz 9 badań retrospektywnych: Pieper 2015, Liu 2014, Yunus 2014, Baretto 2013, Heng 2013, Pieper 2012, Amanda-Rajah 2012, Chabrol 2009, Husain 2006. Odnaleziono badania pokrywające następujące zakresy wskazań: ostra białaczka szpikowa, ostra białaczka mielodysplastyczną, pacjenci po przeszczepie płuc, pacjenci pediatryczni z niedoborami odporności.

We włączonych badaniach worykonazol wykazywał skuteczność w profilaktyce zakażeń grzybiczych i zdaniem autorów stanowił on dobrą alternatywę dla innych leków przeciwgrzybiczych w zapobieganiu zakażeniom grzybiczym.

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

W dniu 24.11.2015 r. Agencja przeprowadziła wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej we wnioskowanych wskazaniach. Odnaleziono łącznie 18 wytycznych odnoszących się do profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów z zespołami niedoborów odporności. Profilaktyka worykonazolem zalecana jest u pacjentów poddawanych allo-HSCT (wskazanie rejestacyjne). Ponadto profilaktyka zakażeń grzybiczych worykonazolem zalecana jest u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego. Zalecane jest również monitorowanie aktywności terapeutycznej. Jedne wytyczne wskazują na ugruntowaną pozycję profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową, jednakże nie wymieniają one worykonazolu. W pozostałych przypadkach rutynowa profilaktyka worykonazolem nie jest zalecana, jednakże dopuszcza się stosowanie profilaktyki worykonazolem w specjalnych przypadkach. Powody zalecania profilaktyki innymi lekami przeciwgrzybiczymi dotyczą głównie potencjalnych interakcji worykonazolu z innymi lekami (zazwyczaj stosowanymi w ramach chemioterapii) oraz możliwości wystąpienia reakcji fototoksycznych przy długotrwałym

podawaniu leku. Ponadto niektóre wytyczne wskazywały na możliwość wystąpienia u pacjentów oporności na leczenie w przypadku wystąpienia infekcji grzybiczej pomimo stosowanej profilaktyki.

9. Źródła

- Aguilar 2014** C Aguilar, M Malphettes, J Donadieu, O Chandesris, H Coignard-Biehler, E Catherinot, I Pellier, J-L Stephan, V Le Moing, V Barlogis, F Suarez, S Gérard, F Lanternier, A Jaccard, P-H Consigny, F Moulin, O Launay, M Lecuit, O Hermine, E Oksenhendler, C Picard, S Blanche, A Fischer, N Mahlaoui, O Lortholary; Prevention of Infections During Primary Immunodeficiency; Clinical Infectious Diseases Advance Access published September 28, 2014
- AHRQ 2011** Agency for Healthcare Research and Quality. Guideline summary NGC-10334
- AHRQ 2011b** Agency for Healthcare Research and Quality. Guideline summary NGC-10338
- AIDS 2015** Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed (11/24/2015)
- Ananda-Rajah 2012** Ananda-Rajah MR, Grigg A, Downey MT, et al. Comparative clinical effectiveness of prophylactic voriconazole/posaconazole to fluconazole/itraconazole in patients with acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome undergoing cytotoxic chemotherapy over a 12-year period *Haematologica*. 2012 Mar; 97(3): 459–463.
- Baldassarre 2008** Baldassarre M, Rondelli B, Soresina A et al. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease: An Italian multicenter study. *Clinical Immunology* (2008) 126, 155–164
- BCBS 2007** Blue Cross Blue Shield of Western New York, Drug Therapy Guidelines: Lamisil® (terbinafine), Sporanox® (itraconazole), Penlac® (ciclopirox) NF, Vfend® (voriconazole). 11/20/07
- Bethge 2005** Bethge WA, Schmalzing M, Stuhler G et al. Mucormycoses in patients with haematologic malignancies: an emerging fungal infection. *Haematologica* 2005; 90 (suppl): ECR22
- BSCH 2010** AG Prentice, A Glasmacher, RP Hobson, S Schey, RA Barnes, JP Donnelly, G Jackson, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the management of invasive fungal infection during therapy for haematological malignancy. March 2010.
- ChPL Voriconazol Polpharma 2015** Charakterystyka Produktu Leczniczego Voriconazol Polpharma 2015
- ChPL Voriconazol Polpharma 2015** Charakterystyka Produktu Leczniczego Voriconazol Polpharma 2014
- Cordonnier 2010** Cordonnier C, Rovira M, Maertens J, Olavarria E, Faucher C, Bilger K, Pigneux A, Cornely OA, Ullmann AJ, Bofarull RM, de la Cámara R, Weisser M, Liakopoulou E, Abecasis M, Heussel CP, Pineau M, Ljungman P, Einsele H; Voriconazole for Secondary Prophylaxis of Invasive Fungal Infections in Patients With Allogeneic Stem Cell Transplants (VOSIFI) study group; Infectious Diseases Working Party, European Group for Blood and Marrow Transplantation. Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: results of the VOSIFI study *Haematologica*. 2010 Oct;95(10):1762-8
- ECIL-4 2014** Groll AH. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol*. 2014 Jul; 15(8):e327-40.
- ESCMID 2012** Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arian-Akdaglı S, Bassetti M, Bille J, Calandra T, Castagnola E, Cornely OA, Donnelly JP, Garbino J, Groll AH, Hope WW, Jensen HE, Kullberg BJ, Lass-Flörl C, Lortholary O, Meersseman W, Petr kkos G, Richardson MD, Roilides E, Verweij PE, Cuenca-Estrella M; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect*. 2012 Dec; 18 Suppl 7:53-67.
- ESCMID 2012b** Lortholary, O. P. 2012. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: Patients with HIV infection or AIDS. *Clinical Microbiology and Infection* 18:68-77
- Falcone 2012** E. Liana Falcone and Steven M. Holland. Invasive fungal infection in chronic granulomatous disease: insights into pathogenesis and management. *Curr Opin Infect Dis* 2012, 25:658–669
- Freemantle 2011** Freemantle, N. T. 2011. Systematic review and mixed treatment comparison of randomized evidence for empirical, pre-emptive and directed treatment strategies for invasive mould disease. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 66:i25-i35
- GMMMG 2010** Greater Manchester Medicines Management Group Voriconazole (VFEND®) and Posaconazole (Noxafil) for the treatment or prevention of invasive aspergillosis infection, 2010
- Gorski 2011** E Gorski, JS Esterly, M Postelnick, S Trifilio, M Fotis, MH Scheetz. Evaluation of Hepatotoxicity with Off-Label Oral-Treatment Doses of Voriconazole for Invasive Fungal Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Jan. 2011, 55 (1):184–189
- Götzsche 2011** Götzsche PC, Johansen H. Routine versus selective antifungal administration for control of fungal infections in patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 9. Art. No.: CD000026. DOI: 10.1002/14651858.CD000026.
- Halota 2006** HIV/AIDS: podręcznik dla lekarzy i studentów. Pod red. Waldemara Haloty i J. Juszczyka. Poznań: Wydaw. Termedia, 2006

- Heng 2013** Heng SC, Slavin MA, Al-Badriyeh D, Kirsas S, Seymour JF, Grigg A, Thursky K, Bajel A, Nation RL, Kong DC. Pharmacoeconomic evaluation of fluconazole, posaconazole and voriconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukaemia undergoing first consolidation chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Jul; 68(7):1669-78.
- Husain 2006** Husain S, Paterson DL, Studer S, Pilewski J, Crespo M, Zaldonis D, Shutt K, Pakstis DL, Zeevi A, Johnson B, Kwak EJ, McCurry KR. Voriconazole prophylaxis in lung transplant recipients. *Am J Transplant.* 2006 Dec; 6(12):3008-16.
- IDS 2008** TJ Walsh, EJ Anaissie, DW Denning, R Herbrecht, DP Kontoyiannis, KA Marr, VA Morrison, BH Segal, DA Stevens, J-A van Burik, JR Wingard, TF Patterson. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America, *CID* 2008;46:327-60
- IDS 2009** Pappas, P. G. K. 2009. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 48:503-535
- Imhof 2004** Imhof A, Balajee A, Fredrick D, Englund J, Marr K. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 743–6.
- Jorgensen 2014** Jørgensen KJ, Gøtzsche PC, Dalbøge CS, Johansen HK. Voriconazole versus amphotericin B or fluconazole in cancer patients with neutropenia. *Cochrane* 2014 Feb 24; 2:CD004707.
- Kontoyiannis 2005** Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE et al. Zygomycosis in a tertiary care cancer centre in the era of Aspergillus-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis* 2005; 191: 1350–1360
- Krzakowski 2014** Krzakowski M., Warzocha K. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. *Via Medica* 2013 r.; <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>, dostęp 21.01.2014 r.
- Lehrnbecher 2008** Lehrnbecher, T. M. 2009. Current practice of antifungal prophylaxis and treatment in immunocompromised children and adults with malignancies: A single centre approach. *Mycoses* 52:107-117.
- Liu 2014** Liu M, Li Y, Zhang Y3, Zhao X4, Zhai B4, Zhang Q4, Wang L4, Zhao Y4, Li H4, Wang Q4, Gao C4, Huang W2, Yu L4. Secondary antifungal prophylaxis in hematological malignancy patients with previous invasive fungal disease: a retrospective analysis. *PLoS One.* 2014 Dec 22; 9(12):e115461.
- Mandhaniya 2011** Mandhaniya S, Swaroop C, Thakar S, Vishnubhatla S, Kabra SK, Xess I, Bakhshi S. Oral voriconazole versus intravenous low dose amphotericin B for primary antifungal prophylaxis in pediatric acute leukemia induction: a prospective, randomized, clinical study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011 Dec; 33(8):e333-41.
- Marciano 2015** Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald AM et al., Common severe infections in chronic granulomatous, *Clin Infect Dis.* 2015 Apr 15;60(8):1176-83
- Marks 2011** Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, Glasmacher A, Heussel CP, Kantecki M, Miller PJ, Ribaud P, Schlamm HT, Solano C, Cook G; IMPROVIT Study Group. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2011 Nov; 155(3):318-27.
- Marty 2004** Marty E, Cosimi L, Baden L. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *N Engl J Med* 2004; 350: 950–2.
- Marty 2004** Marty EM, Cosimi L, Baden LR. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of haematopoietic stem cell transplants. *N Engl J Med* 2004; 350: 950–952
- Mattiuzzi 2011** Mattiuzzi GN, Cortes J, Alvarado G, et al. Efficacy and safety of intravenous voriconazole and intravenous itraconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Support Care Cancer.* 2011; 19:19–26.
- Michael 2010** Michael, C. B. 2010. Voriconazole pharmacokinetics and safety in immunocompromised children compared to adult patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 54:3225-3232.
- Mori 2015** Mori, M. K. 2015. Pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch regimens in immunocompromised Japanese pediatric patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 59:1004-1013.
- NCCN 2013** NCCN Guidelines. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections Guidelines. I 2013.
- Park 2006** Park BJ, Kontoyiannis DP, Pappas PG, Wannemuehler K, Fridkin S, Walsh TJ. Comparison of zygomycosis and fusariosis to invasive aspergillosis among transplant recipients reporting to TRANSNET [Abstract#M-666]. 44th Annual Meeting of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Abstract (ICAAC)
- Pieper 2012** Pieper S, Kolve. 2012. Monitoring of voriconazole plasma concentrations in immunocompromised paediatric patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67:2717-2724.
- Pieper 2015** Pieper S, Kolve H, Goletz G, Groll AH, Safety and outcome of treatment with voriconazole in a large cohort of immunocompromised children and adolescents *GMS Infect Dis* 2015;3:Doc01, February 17, 2015
- RACP 2014** CC Blyth, NM Gilroy, SD Guy, ST Chambers, EY Cheong, T Gottlieb, SL McGuinness, KA Thursky. Consensus guidelines for the treatment of invasive mould infections in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. *Internal Medicine Journal* 44 (2014)
- Robenshtok 2007** Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Lebovici L, Paul M. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2007 Dec 1;25(34):5471-89. Epub 2007 Oct 1.
- Sant 2010** Sant M., et al. (2010) Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 116(19):3724-34.
- Schalk 2006** Schalk E, Mohren M, Jentsch-Ullrich K, Dombrowski F, Franke A, Koenigsmann M. Zygomycoses in patients with acute leukaemia. *Ann Hematol* 2006; 85: 327–332

- Siwek 2004** Siwek GT, Dodgson KJ, De Magalhaes-Silverman M et al. Invasive zygomycosis in haematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 584–587
- Siwek 2004b** Siwek G, Dodgson K, De Magalhaes-Silverman M, Bartelt L, Kilborn S, Hoth P et al. Invasive zygomycosis in hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 584–7.
- Slavin 2008** Slavin, M. A. H. 2008. Antifungal prophylaxis in adult stem cell transplantation and haematological malignancy. *Internal Medicine Journal* 38:468-476.
- Szczekli k 2011** Szczekli k A. (red.). Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2011 r.
- UWHC 2011/2012** University of Wisconsin Hospitals and Clinics, ANTIMICROBIAL USE GUIDELINES University of Wisconsin Hospital and Clinics Pharmacy and Therapeutics Committee, Department of Pharmacy ,Drug Policy Program
- Vehreschild 2007** Vehreschild JJ, Böhme A, Buchheidt D, Arenz D, Harnischmacher U, Heussel CP, Ullmann AJ, Mousset S, Hummel M, Frommolt P, Wassmer G, I, Cornely. A double-blind trial on prophylactic voriconazole (VRC) or placebo during induction chemotherapy for acute myelogenous leukaemia (AML). *J Infect.* 2007 Nov;55(5):445-9.
- Walsh 2004** Walsh, T. J., I. Lutsar, T. Driscoll, B. Dupont, M. Roden, P. Ghahramani, M. Hodges, A. H. Groll, and J. R. Perfect. 2002. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 21:240-248.
- Wierzbowska 2011** A Wierzbowska, A Pluta. Profilaktyka i leczenie inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych z neutropenią według zaleceń ECIL-3. *Hematologia* 2011, 2, 2, 140–148
- Wingard 2010** Wingard J, Carter S, Walsh T, Kurtzberg J, Small T, Baden L et al. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2010; 116: 5111–18.
- Wingard 2011** Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, Kurtzberg J, Small TN, Baden LR, Gersten ID, Mendizabal AM, Leather HL, Confer DL, Maziarz RT, Stadtmauer EA, Bolaños-Meade J, Brown J, Dipersio JF, Boeckh M, Marr KA; Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2010 Dec;116(24):5111-8. DOI: 10.1182/blood-2010-02-268151
- Yunus 2014** Yunus S.Pieper. 2014. Azole-based chemoprophylaxis of invasive fungal infections in paediatric patients with acute leukaemia: An internal audit. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 69:815-820

10. Załączniki

Załącznik 1. Strategie wyszukiwania Agencji

MEDLINE 20.11.2015

ID	Kwerenda	Trafienia
#33	Search (((((((Syndrom* OR Syndrome)) AND ((Deficienc* OR Deficiency))) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh])) AND ((voriconazole OR Vfend))) AND (((((((("Primary Prevention"[Mesh] OR Prevention) OR Preventive) OR Prevent) OR Prevent*) OR Prophylaxi) OR Prophylaxi*) OR Prophylaxis)	11
#32	Search (((((((("Primary Prevention"[Mesh] OR Prevention) OR Preventive) OR Prevent) OR Prevent*) OR Prophylaxi) OR Prophylaxi*) OR Prophylaxis)	2033025
#31	Search Prophylaxis	1198267
#30	Search Prophylaxi*	84486
#29	Search Prophylaxi	0
#28	Search Prevent*	1949078
#27	Search Prevent	310113
#26	Search Preventive	168206
#25	Search Prevention	1366160
#23	Search "Primary Prevention"[Mesh]	117138
#18	Search (((((((Syndrom* OR Syndrome)) AND ((Deficienc* OR Deficiency))) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh])) AND ((voriconazole OR Vfend)	146
#17	Search (voriconazole) OR Vfend	4498
#16	Search Vfend	4498
#14	Search (((((((Syndrom* OR Syndrome)) AND ((Deficienc* OR Deficiency))) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]	312194
#13	Search (((Syndrom* OR Syndrome)) AND ((Deficienc* OR Deficiency)	55721
#12	Search (Syndrom*) OR Syndrome	1059264
#11	Search (Deficienc*) OR Deficiency	389017
#10	Search Syndrom*	1059264
#9	Search Syndrome	950830
#8	Search Deficienc*	389017
#7	Search Deficiency	361898
#6	Search (voriconazole) AND "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]	143
#5	Search "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]	276274
#1	Search voriconazole	4498

EMBASE 20.11.2015

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp voriconazole/	12822
2	exp immune deficiency/	224501
3	voriconazole.af.	13188
4	Deficiency.af.	495723
5	"Deficienc*".af.	522186
6	Syndrome.af.	1227504
7	"Syndrom*".af.	1282960
8	6 or 7	1282960
9	4 or 5	522186
10	8 and 9	181932
11	2 or 10	278668
12	voriconazole.af.	13188
13	Vfend.af.	533

ID	Kwerenda	Trafienia
14	1 or 12 or 13	13190
15	11 and 14	1947
16	exp primary prevention/	28452
17	exp prophylaxis/	660508
18	Prevention.af.	681363
19	Preventive.af.	237388
20	Prevent.af.	371543
21	"Prevent*".af.	1504157
22	Prophylaxi.af.	7
23	"Prophylaxi*".af.	146437
24	Prophylaxis.af.	146218
25	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	1968164
26	15 and 25	509

COCHRANE 20.11.2015

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Voriconazole] explode all trees	10
#2	MeSH descriptor: [Immunologic Deficiency Syndromes] explode all trees	8601
#3	voriconazole (Word variations have been searched)	222
#4	Deficiency or Deficienc* (Word variations have been searched)	12918
#5	Syndrome or Syndrom* (Word variations have been searched)	47607
#6	#4 and #5	3412
#7	#2 or #6	10942
#8	voriconazole or Vfend (Word variations have been searched)	222
#9	#1 or #8	222
#10	#7 and #9	5

Załącznik 2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Akan, H. A., V. 2013. Preventing invasive fungal disease in patients with haematological malignancies and the recipients of haematopoietic stem cell transplantation: Practical aspects. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> 68:iii5-iii15.	Niesystematyczny przegląd literatury.
Ally R, Schürmann D, Kreisel W, Carosi G, Aguirrebengoa K, Dupont B, Hodges M, Troke P, Romero AJ; Esophageal Candidiasis Study Group. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. <i>Clin Infect Dis.</i> 2001 Nov 1; 33(9):1447-54.	Nie oceniano skuteczności profilaktyki worykonazolem
Balwierz, W. 2004. Drugs used in prophylaxis and treatment of fungal infections in immunosuppressed children. <i>Przegląd Lekarski</i> 61 Suppl 2:2004.	Niesystematyczny przegląd literatury.
Brunel, A. S., T. Fraisse, C. Lechiche, V. Pinzani, J. M. Mauboussin, and A. Sotto. 2008. Multifocal squamous cell carcinomas in an HIV-infected patient with a long-term voriconazole therapy. <i>AIDS</i> 22:905-906.	Opis przypadku.
Chu HY, Jain R, Xie H, Pottinger P, Fredricks DN. Voriconazole therapeutic drug monitoring: retrospective cohort study of the relationship to clinical outcomes and adverse events. <i>BMC Infect Dis.</i> 2013 Feb 26;13:105.	Nie oceniano skuteczności profilaktyki worykonazolem. Oceniano skuteczność leczenia.
Cordonnier C, Maury S, Pautas C, Bastié JN, Chehata S, Castaigne S, Kuentz M, Bretagne S, Ribaud P. Secondary antifungal prophylaxis with voriconazole to adhere to scheduled treatment in leukemic patients and stem cell transplant recipients. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2004 May;33(9):943-8.	Skuteczność profilaktyki oceniano głównie u pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych – wskazanie rejestracyjne (9/11 badanych pacjentów).
Cornely, O. A. 2008. Aspergillus to zygomycetes: Causes, risk factors, prevention, and treatment of invasive fungal infections. <i>Infection</i> 36:296-313.	Niesystematyczny przegląd literatury.
Cornely, O. A. A. 2011. Evaluating the role of prophylaxis in the management of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancy. <i>European Journal of Haematology</i> 87:289-301.	Niesystematyczny przegląd literatury.
Cortez KJ, Walsh TJ, Bennett JE. Successful treatment of coccidioidal meningitis with voriconazole. <i>Clin Infect Dis.</i> 2003 Jun 15; 36(12):1619-22. Epub 2003 Jun 9.	Nie oceniano skuteczności profilaktyki worykonazolem, opis przypadku

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Freeman, A. F. H. 2009. Antimicrobial prophylaxis for primary immunodeficiencies. <i>Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology</i> 9:525-530.	Niesystematyczny przegląd literatury.
Gergis U1, Markey K, Greene J, Kharfan-Dabaja M, Field T, Wetzstein G, Schell MJ, Huang Y, Anasetti C, Perkins J. Bone Marrow Transplant. Voriconazole provides effective prophylaxis for invasive fungal infection in patients receiving glucocorticoid therapy for GVHD. 2010 Apr; 45(4):662-7.	Oceniano pacjentów po allogenicznym przeszczepie HSCT – wskazanie rejestracyjne
Islam, A. M. 2011. Management of fungal lung disease in the immunocompromised. <i>Therapeutic Advances in Respiratory Disease</i> 5:305-324.	Niesystematyczny przegląd literatury.
Jackson, A., V. 2012. New insights in the prevention, diagnosis, and treatment of cryptococcal meningitis. <i>Current HIV/AIDS Reports</i> 9:267-277.	Niesystematyczny przegląd literatury.
Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. <i>Eur Respir Rev.</i> 2011 Sep 1; 20(121):156-74.	Przegląd niesystematyczny, publikacja typu review
Kullberg BJ1, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, Cleary JD, Rubinstein E, Church LW, Brown JM, Schlamm HT, Oborska IT, Hilton F, Hodges MR. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. <i>Lancet.</i> 2005 Oct 22-28;366(9495):1435-42.	Nie oceniano skuteczności profilaktyki worykonazolem. Oceniano skuteczność terapii.
Leather, H. L. W. 2002. Prophylaxis, empirical therapy, or pre-emptive therapy of fungal infections in immunocompromised patients: Which is better for whom? <i>Current Opinion in Infectious Diseases</i> 15:369-375.	Niesystematyczny przegląd literatury.
Lipsett, P. A. 2006. Surgical critical care: Fungal infections in surgical patients. <i>Critical Care Medicine</i> 34:S215-S224.	Niesystematyczny przegląd literatury.
Mikolajewska, A. S. 2012. Antifungal treatment strategies in patients with haematological diseases or cancer: From prophylaxis to empirical, pre-emptive and targeted therapy. <i>Mycoses</i> 55:2-16.	Niesystematyczny przegląd literatury.
Mitsani D, Nguyen MH, Shields RK, Toyoda Y, Kwak EJ, Silveira FP, Pilewski JM, Crespo MM, Bermudez C, Bhama JK, Clancy CJ. Prospective, observational study of voriconazole therapeutic drug monitoring among lung transplant recipients receiving prophylaxis: factors impacting levels of and associations between serum troughs, efficacy, and toxicity. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2012 May; 56(5):2371-7.	Badanie nie ocenia istotnych klinicznie punktów końcowych (surogaty).
Pascual A1, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O, Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes <i>Clin Infect Dis.</i> 2008 Jan 15;46(2):201-11.	Nie oceniano skuteczności profilaktyki worykonazolem. Oceniano skuteczność doboru dawki.
Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, Greenberg RN, DuPont B, de la Torre-Cisneros J, Just-Nübling G, Schlamm HT, Lutsar I, Espinel-Ingroff A, Johnson E. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. <i>Clin Infect Dis.</i> 2003 May 1; 36(9):1122-31.	Nie oceniano skuteczności profilaktyki worykonazolem
Ramirez E. Garcia-Rodriguez. 2012. Use of antifungal agents in pediatric and adult high-risk areas. <i>European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i> 31:337-347	Retrospektywna ocena preskrypcji. Nie oceniano skuteczności profilaktyki worykonazolem.
Ruhnke, M. 2004. Mucosal and systemic fungal infections in patients with AIDS: prophylaxis and treatment. <i>Drugs</i> 64:1163-1180.	Niesystematyczny przegląd literatury.
Seweryn, M. H. 2006. Recommendations for treatment of fungal infections in neutropenic and immunodeficiency cancer patients. <i>Acta Haematologica Polonica</i> 37:167-183.	Publikacja nie odnosi się do profilaktyki worykonazolem.
Sipsas NV1, Kontoyiannis DP. Clinical issues regarding relapsing aspergillosis and the efficacy of secondary antifungal prophylaxis in patients with hematological malignancies. <i>Clin Infect Dis.</i> 2006 Jun 1;42(11):1584-91.	Przegląd niesystematyczny, publikacja typu review
Sipsas, N. V. K. 2006. Clinical issues regarding relapsing aspergillosis and the efficacy of secondary antifungal prophylaxis in patients with hematological malignancies. <i>Clinical Infectious Diseases</i> 42:1584-1591.	Niesystematyczny przegląd literatury.
Soler-Palacín P, Frick MA, Martín-Nalda A, Lanaspá M, Pou L, Roselló E, de Heredia CD, Figueras C. Voriconazole drug monitoring in the management of invasive fungal infection in immunocompromised children: a prospective study. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2012 ar; 67(3):700-6.	Nie oceniano skuteczności profilaktyki worykonazolem. Oceniano skuteczność terapii.
Supparatpinyo, K. and H. T. Schlamm. 2007. Voriconazole as therapy for systemic <i>Penicillium marneffei</i> infections in AIDS patients. <i>Am. J. Trop. Med. Hyg.</i> 77 :350-353	Nie oceniano skuteczności profilaktyki worykonazolem
Swoboda S. Lichtenstern. 2009. Implementation of practice guidelines for antifungal therapy in a surgical intensive care unit and its impact on use and costs. <i>Chemotherapy</i> 55:418-424	Nie oceniano skuteczności profilaktyki worykonazolem
Tragiannidis, A. R. 2012. Invasive aspergillosis in children with acquired immunodeficiencies. <i>Clinical Infectious Diseases</i> 54:258-267.	Niesystematyczny przegląd literatury.
Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, Yanovich S, Stiff P, Greenberg R, Donowitz G, Schuster M, Reboli A, Wingard J, Arndt C, Reinhardt J, Hadley S, Finberg R, Laverdière M, Perfect J, Garber G, Fioritoni G, Anaissie E, Lee J; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. <i>N Engl J Med.</i> 2002 Jan 24;346(4):225-34.	Nie oceniano skuteczności profilaktyki worykonazolem. Oceniano skuteczność leczenia empirycznego.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Zabalza A, Gorosquieta A, Equiza EP, Olavarria E. Voriconazole and its clinical potential in the prophylaxis of systemic fungal infection in patients with hematologic malignancies: a perspective review. Ther Adv Hematol. 2013 Jun;4(3):217-30.	Przegląd niesystematyczny, publikacja typu review